

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 952**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2015** **PCT/EP2015/078765**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016** **WO16091776**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2015** **E 15804824 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021** **EP 3230281**

54 Título: **Benzamidas sustituidas con 1,3-tiazol-2-ilo**

30 Prioridad:

09.12.2014 EP 14196954

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2021

73 Titular/es:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:

DAVENPORT, ADAM JAMES;
BRAEUER, NICO;
FISCHER, OLIVER MARTIN;
ROTGERI, ANDREA;
ROTTMANN, ANTJE;
NEAGOE, IOANA;
NAGEL, JENS;
GODINHO-COELHO, ANNE-MARIE y
KLAR, JUERGEN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 882 952 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

Benzamidas sustituidas con 1,3-tiazol-2-ilo

La presente invención se refiere a compuestos de benzamidas sustituidas con 1,3-tiazol-2-ilo de fórmula general (I) como se describen y definen en el presente documento, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno neurogénico, ya sea como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben el receptor P2X3. El purinoceptor P2X 3 es una proteína que en los humanos está codificada por el gen P2RX3 (García-Guzmán M, Stühmer W, Soto F (septiembre, 1997), "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X3 purinoceptor", *Brain Res Mol Brain Res* 47 (1-2): 59-66). El producto de este gen pertenece a la familia de purinoceptores para ATP. Este receptor funciona como un canal iónico regulado por ligando y transduce la activación de nociceptores evocados por ATP.

Los purinorreceptores P2X constituyen una familia de canales iónicos regulados por ligando que son activados por ATP. Hasta la fecha, se han clonado siete miembros de esta familia, que comprende P2X1-7 [Burnstock 2013, *Front Cell Neurosci* 7: 227]. Estos canales pueden existir como homómeros y heterómeros [Saul 2013, *Front Cell Neurosci* 7: 250]. Se ha reconocido que las purinas, tales como el ATP, son importantes neurotransmisores y al actuar por medio de sus respectivos receptores se han relacionado con varios roles fisiológicos y fisiopatológicos [Burnstock 1993, *Drug Dev Res* 28: 196-206; Burnstock 2011, *Prog Neurobiol* 95: 229-274; Jiang 2012, *Cell Health Cytoskeleton* 4: 83-101].

Entre los miembros de la familia P2X, se ha reconocido en particular al receptor P2X3 como un mediador importante de la nocicepción [Burnstock 2013, *Eur J Pharmacol* 716: 24-40; North 2003, *J Physiol* 554: 301-308; Chizh 2000, *Pharmacol Rev* 53: 553-568]. Se expresa principalmente en los ganglios de la raíz dorsal en un subconjunto de neuronas sensoriales nociceptivas. Durante una inflamación, aumenta la expresión del receptor P2X3 y se ha descrito que la activación del receptor P2X3 sensibiliza los nervios periféricos [Fabretti 2013, *Front Cell Neurosci* 7: 236].

El rol prominente del receptor P2X3 en la nocicepción fue descrito en varios modelos de animales, incluyendo modelos de ratón y rata, para el dolor agudo, crónico e inflamatorio. Los ratones noqueados para el receptor P2X3 muestran una respuesta reducida al dolor [Cockayne 2000, *Nature* 407: 1011-1015; Souslova 2000, *Nature* 407: 1015-1017]. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor P2X3 actúan como antinociceptivos en diferentes modelos de dolor y de dolor inflamatorio [Ford 2012, *Purin Signal* 8 (Suplemento 1): S3-S26]. También se ha demostrado que el receptor P2X3 integra diferentes estímulos nociceptivos. Se ha demostrado que la hiperalgesia inducida por PGE2, ET-1 y dopamina está mediada en todos los casos por liberación de ATP y activación del receptor P2X3 [Prado 2013, *Neuropharm* 67: 252-258; Joseph 2013, *Neurosci* 232C: 83-89].

Además de su rol prominente en la nocicepción y en las enfermedades relacionadas con el dolor, que comprende tanto dolor crónico como dolor agudo, se ha demostrado que el receptor P2X3 está involucrado en afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinal y respiratorios, incluyendo vejiga hiperactiva y tos crónica [Ford 2013, *Front Cell Neurosci* 7: 267; Burnstock 2014, *Purin Signal* 10(1): 3-50]. En estos 2 ejemplos el ATP es liberado por células epiteliales, lo cual a su vez activa al receptor P2X3 e induce la contracción de los músculos de vejiga y pulmones, respectivamente, que conduce a un vaciado o tos prematuros.

Las subunidades de P2X3 no solo forman homotrímeros sino también heterotrímeros con las subunidades de P2X2. Las subunidades de P2X3 y las subunidades de P2X2 también se expresan sobre las fibras nerviosas que inervan la lengua, y allí las papilas gustativas [Kinnamon 2013, *Front Cell Neurosci* 7: 264]. En un entorno fisiológico, los receptores que contienen subunidades de P2X3 y/o P2X2 están involucrados en la transmisión del gusto desde la lengua (amargo, dulce, salado, umami y ácido). Datos recientes muestran que si bien es importante el bloqueo del receptor homomérico P2X3 solamente para lograr eficacia antinociceptiva, el bloqueo no selectivo tanto del receptor homomérico P2X3 como del receptor heteromérico P2X2/3 conduce a cambios en la percepción del gusto que podrían limitar el uso terapéutico de antagonistas no selectivos de los receptores P2X3 y P2X2/3 [Ford 2014, *Purines* 2014, libro de resúmenes página 15]. Por ello, son altamente deseables los compuestos que pueden distinguir los receptores P2X3 de los receptores P2X2/3.

Los compuestos que bloquean tanto los canales iónicos que contienen exclusivamente a la subunidad P2X3 (homómero de P2X3) así como el canal iónico compuesto por las subunidades P2X2 y P2X3 (heterotrímero de P2X2/3) se denominan antagonistas no selectivos de receptores P2X3 y P2X2/3 [Ford, *Pain Manag* 2012]. Los Estudios Clínicos de Fase II demuestran que AF-219, un antagonista de P2X3, conduce a trastornos del gusto en los sujetos tratados porque afectan la sensación del gusto en la lengua [por ejemplo, Abdulqawi y col., *Lancet* 2015; Strand y col., 2015 *ACR/ARMP Annual Meeting*, Resumen 2240]. Este efecto secundario se ha atribuido al bloqueo de los canales P2X2/3, es decir, el heterotrímero [A. Ford, Londres 2015, *Pain Therapeutics Conference*, informe del congreso]. Ambas subunidades de P2X2 y P2X3 se expresan sobre las fibras nerviosas sensoriales que inervan la

lengua. Los animales noqueados deficientes en las subunidades de P2X2 y P2X3 tienen una sensación de gusto reducida y hasta la pérdida del gusto [Finger y col., *Science* 2005], en tanto los noqueos simples de la subunidad de P2X3 presentan un cambio leve o ningún cambio en el fenotipo con respecto al gusto. Aún más, se han descrito 2 poblaciones distintas de neuronas en el ganglio geniculado que expresan ya sea las subunidades de P2X2 y de P2X3 o la subunidad de P2X3 solamente. En una evaluación de la preferencia del gusto por un endulzante artificial mediante un dispositivo contador de lamidas, en un entorno *in vivo*, solamente se observaron efectos sobre el gusto a niveles plasmáticos muy altos ($> 100 \mu\text{M}$), lo cual indica que en realidad cumple una función más importante la población que expresa las subunidades de P2X2 y P2X3 en la sensación de gusto que la población que expresa la subunidad P2X3 [Vandenbeuch y col., *J Physiol.* 2015]. Por ende, dado que una percepción modificada del gusto tiene efectos profundos sobre la calidad de vida de los pacientes, se considera que los antagonistas selectivos para el receptor homomérico P2X3 son superiores ante los antagonistas no selectivos del receptor y asimismo se considera que representan una solución para el problema de cumplimiento insuficiente por los pacientes durante un tratamiento crónico como se observa con los elevados índices de abandono durante los Estudios de Fase II [Strand y col., 2015 *ACR/ARMP Annual Meeting*, Resumen 2240 y A. Ford, Londres, 2015, *Pain Therapeutics Conference*, informe del congreso].

En la técnica anterior se han divulgado compuestos derivados de benzamida para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades:

Los documentos WO2009/058298 y WO2009/058299 (Merck) divulgan nuevos antagonistas del receptor tipo P2X3 que tienen una estructura de núcleo de benzamida sustituida con una porción fenilo o piridilo, pero no un tiazol, lo que hace que dichos compuestos sean diferentes de los compuestos de la presente invención.

El documento WO2008/000645 (Roche) está dirigido a compuestos antagonistas del receptor P2X3 y/o P2X2/3 que son de utilidad para el tratamiento de las enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X. De acuerdo con la fórmula general de la reivindicación 1, los compuestos de benzamida están sustituidos con tetrazol. Aún más, pueden tener sustituyentes como fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiofenilo. Sin embargo, no se divulga ningún sustituyente tiazolilo.

Los documentos WO2009/077365, WO2009/077366, WO2009/077367 y WO2009/077371 (Roche) divulgan una serie de derivados benzamida sustituidas ya sea con imidazol, triazol, pirazol o tetrazol que se describen como de utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y, más particularmente, con antagonistas del receptor P2X3 y/o del receptor P2X2/3. De acuerdo con la fórmula general de la reivindicación 1, los compuestos de benzamida pueden contener los sustituyentes adicionales R^6 , R^7 y R^8 que pueden ser alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , átomos de halógeno o ciano. Sin embargo, no se divulgan éteres sustituidos con grupos funcionales como $-\text{alquil } C_2-C_6-OR^4$, $-(CH_2)_q\text{-(cicloalquilo } C_3-C_7)$, $-(CH_2)_q\text{-(heterobicioalquilo de 6 a 12 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)}$ o $-\text{alquinilo } C_2-C_6$.

El documento US20100152203 (Roche) divulga benzamidas sustituidas en las que R^1 es tiadiazolilo y R^2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiofenilo como compuestos que son de utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y, más particularmente, se refieren a antagonistas del receptor P2X3 y/o del receptor P2X2/3 que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, dolor, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios. Más específicamente, los compuestos de benzamida pueden estar sustituidos además con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , átomos de halógeno o ciano. Sin embargo, no se divulgan éteres sustituidos con grupos funcionales como $-\text{alquil } C_2-C_6-OR^4$, $-(CH_2)_q\text{-(cicloalquilo } C_3-C_7)$, $-(CH_2)_q\text{-(heterobicioalquilo de 6 a 12 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)}$ o $-\text{alquinilo } C_2-C_6$.

El documento US20100324056 (Roche) divulga benzamidas sustituidas en las que R^1 es fenilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o piridinilo como compuestos que son de utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y, más particularmente, se refieren a antagonistas del receptor P2X3 y/o del receptor P2X2/3 que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, dolor, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios. No se divulgan éteres sustituidos con los grupos funcionales como $-\text{alquil } C_2-C_6-OR^4$, $-(CH_2)_q\text{-(cicloalquilo } C_3-C_7)$, $-(CH_2)_q\text{-(heterobicioalquilo de 6 a 12 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)}$, $-(CH_2)_q\text{-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)}$ o $-\text{alquinilo } C_2-C_6$.

El documento US20100324069 (Genentech) divulga benzamidas sustituidas con oxazolona y pirrolidinona y su uso para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que están asociadas con antagonistas del receptor P2X3 y/o del receptor P2X2/3. De acuerdo con la fórmula general de la reivindicación 1 los compuestos de benzamida están sustituidos además con una piridina o fenilo. No se divulgan grupos que comprenden éter en la estructura del núcleo de la benzamida.

El documento WO2006119504 (Renovis) se refiere a compuestos heterocíclicos condensados de la clase de las tetrahidrafitridinas y tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

El documento WO2008123963 (Renovis) se refiere a compuestos heterocíclicos condensados de la clase de las tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. También se proporcionan procedimientos para prevenir y/o tratar afecciones en mamíferos, tales como (pero no limitadas a) artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, infarto de miocardio, síndromes de dolor (agudo y crónico o neuropático), trastornos neurodegenerativos, esquizofrenia, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, enfermedad del intestino inflamatorio y trastornos autoinmunes y promover la neuroprotección, usando los compuestos heterocíclicos condensados y composiciones farmacéuticas de los mismos.

El documento WO2008130481 (Renovis) divulga compuestos heterocíclicos condensados de 2-cianofenilo de la clase de las tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

El documento WO2010033168 (Renovis) divulga una serie de benzamidas sustituidas con fenilo o piridilo que se describen como de utilidad para el tratamiento de las enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y, más particularmente, con antagonistas del receptor P2X3 y/o del receptor P2X2/3. Sin embargo, no se divulgan benzamidas con grupos éter adicionales.

El documento WO2009110985 (Renovis) se refiere a compuestos de benzamidas sustituidas fenilo y piridilo y con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, pero no con benzamidas sustituidas con tiazol, por lo cual dichos compuestos son diferentes de los compuestos de la presente invención.

WO2008/055840 (Roche) se refiere a benzamidas sustituidas con tiazol y oxazol sustituidas en las que R² es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiofenilo, que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y, más particularmente, como antagonistas de los receptores P2X3 y/o P2X2/3. Sin embargo, las benzamidas sustituidas con tiazol de hecho comprenden grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, átomos de halógeno o ciano, pero no se divulgan éteres sustituidos con grupos funcionales como -alquil C₂-C₆-OR⁴-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo C₃-C₇), -(CH₂)_q-(heterobicioalquilo de 6 a 12 miembros), -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros), -(CH₂)_q-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -alquinilo C₂-C₆.

Por lo tanto, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de benzamidas sustituidos con tiazol específicos de fórmula general (I) de la presente invención como se definen en el presente documento o un enantiómero, un diastereómero, un racemato, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos, como se describen y definen en el presente documento y denominados en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de la presente invención" o su actividad farmacológica.

Se ha encontrado ahora y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente al receptor P2X3 y por ello se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas incluyendo dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas son, en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica;
- patologías del tracto urinario asociadas con una obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con una vejiga hiperactiva, en los que dichos síntomas son en particular mayor frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática [Ford 2014, *Purines* 2014, libro de resúmenes página 15];
- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, cefaleas en racimo, dolor debido a lesiones de nervios, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a intoxicación, dolor debido a una lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido infecciones víricas, parasitarias o bacterianas, dolor debido a lesiones traumáticas de nervios, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatías de fibras pequeñas, dolor asociado con una neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar crónico, dolor de

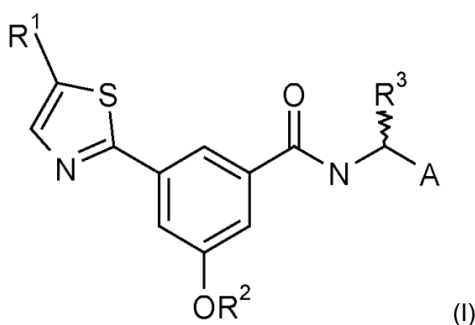
cuello, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con una distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a morfina, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía por VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como el síndrome de intestino irritable) y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);

- epilepsia, convulsiones generalizadas y parciales;
- trastornos respiratorios incluyendo trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) [Ford 2013, *European Respiratory Society Annual Congress* 2013], asma [Ford 2014, *8° Pain&Migraine Therapeutics Summit*], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos idiopática crónica y refractaria crónica;
- trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad de intestino inflamatoria (SII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea predominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y similares;
- trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral y lesión traumática cerebral;
- infarto de miocardio, trastornos lipídicos;
- enfermedades o trastornos asociados al dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como el síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tal como osteoartritis [Ford 2014, *8° Pain&Migraine Therapeutics Summit*], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de la boca ardiente, quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión nerviosa, lesión traumática de los nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; alteración de la cicatrización de heridas y enfermedades del esqueleto como la degeneración de las articulaciones;
- prurito.

Los compuestos de la presente invención presentan una elevada inhibición del receptor P2X3 y también más selectividad con respecto al receptor P2X2/3. La inhibición selectiva del receptor P2X3 con respecto al receptor P2X2/3 significa una selectividad de por lo menos 3 veces más con respecto al receptor P2X2/3. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una selectividad de por lo menos 10 veces más con respecto al receptor P2X2/3. Además de ello, los compuestos más preferidos de la presente invención presentan otras propiedades ventajosas que son beneficiosas para su uso como medicamentos, tales como perfiles farmacocinéticos deseables que proporcionan una estabilidad metabólica y biodisponibilidad oral adecuadas. Además de ello, los compuestos aún más preferidos de la presente invención presentan propiedades ventajosas que son beneficiosas para su uso como medicamentos, tales como perfiles farmacocinéticos deseables que proporcionan una estabilidad metabólica y biodisponibilidad oral adecuada, y por lo menos una propiedad ventajosa adicional seleccionada entre un perfil cardiovascular ventajoso y un perfil de inhibición de CYP adecuado.

Sumario de la invención

La presente invención abarca compuestos de fórmula general (I):



en la que

R¹ representa alquilo C₁-C₄;

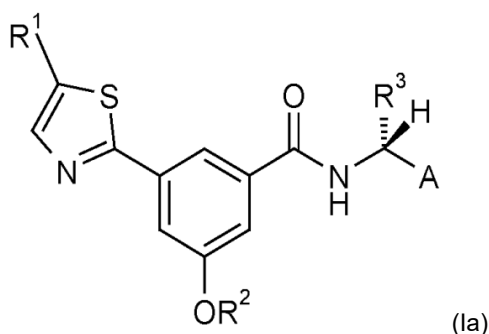
R² representa tetrahidrofuran-3-ilo sin sustituir,

R³ representa alquilo C₁-C₄;

A representa CF₃-pirimidinilo;

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

5 La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula general (Ia),



La presente invención se refiere además a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o trastornos y para el tratamiento de dolores que están asociados con dichas enfermedades.

10 Descripción detallada de la invención

Los términos mencionados en el presente texto preferentemente tienen los significados siguientes:

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, con el número de átomos de carbono especificado y que tiene como regla, de 1 a 4 para todos los demás sustituyentes alquilo, preferentemente de 1 a 3, átomos de carbono, a modo de ejemplo y como preferencia un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo y, aún más particularmente, 1 o 2 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂"), por ejemplo, un grupo metilo o etilo.

20 En particular, sin limitarse a los mismos, R² en la fórmula (I) o (Ia) puede ser en una forma de realización más preferida, (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo o (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo.

El término "C₁-C₄", según se usa en todo este texto, se refiere a un grupo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 4, es decir 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₄", se debe entender que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 4, es decir 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

25 El término "C₁-C₃", según se usa en el contexto de la definición de "alcoxi C₁-C₃", se refiere a un grupo alcoxi, que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir 1, 2 o 3 átomos de carbono.

Lo mismo se aplica a otros "alquilo", alquilino o "alcoxi" mencionados, como se indican en el presente documento y como comprenderá un experto.

30 Se comprenderá además que, por ejemplo, un término "C₁-C₆" se interpretará como cualquier subgrupo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₆, C₂-C₃, C₂-C₆, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; en particular C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄.

De manera similar, lo mencionado anteriormente se aplica a "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃", "alquilo C₁-C₂" o "alcoxi C₁-C₂" opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos que son iguales o diferentes.

35 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes y que el resultado de dicha sustitución sea un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

40 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser cero. A menos que se indique de otra manera, los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como sea posible, mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un sustituyente distinto de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Habitualmente, la cantidad de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) varía de 1 a 5, en particular de 1 a 3.

Según se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes

de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa “uno, dos, tres, cuatro o cinco, en particular uno, dos, tres o cuatro, más en particular uno, dos o tres, aún más en particular uno o dos”.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo es reemplazado por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son de utilidad en los estudios de la distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos, tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como mediante procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activos o por formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos apropiados el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son liberados después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para CLAR), con o sin una derivatización convencional, elegidas óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de CLAR apropiadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. De manera similar, los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener por síntesis quiral, usando materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros entre sí, se puede recurrir a la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros.

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención en forma de tautómeros individuales o en forma de cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

La presente invención también se refiere a formas que son de utilidad de los compuestos divulgados en el presente documento, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y coprecipitados.

Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, polimorfo, hidrato, solvato o similar.

Un “compuesto estable” o una “estructura estable” representa un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de hidrato, o en forma de solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular, por ejemplo, agua, metanol o etanol, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de los disolventes polares, en particular el agua, puede estar presente en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, un hidrato, son posibles los hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc, solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos dichos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, como una base libre o como un ácido libre o como un zwitterión o pueden existir en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en la técnica farmacéutica.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col.,

"Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que comprenda un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de una diversidad de procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

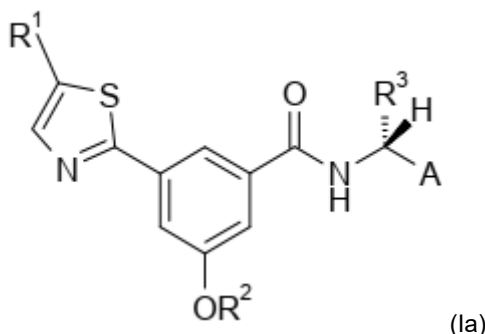
La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la presente invención también se refieren a isómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, hidratos, solvatos o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Según se usa en el presente documento, la expresión "éster que puede hidrolizarse *in vivo*" se entiende que significa un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcóximetilo C₁-C₆, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C₁-C₆, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C₃-C₈-carboniloxi-alquilo C₁-C₆, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁-C₆, por ejemplo, 1-metóxicarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *in vivo* para dar el grupo hidroxilo parental. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo comprende alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención abarca todos dichos ésteres.

Aún más, la presente invención incluye todas las formas cristalinas o polimorfos, posibles de los compuestos de la presente invención, ya sea en forma de polimorfos individuales o en forma de una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (Ia):



en la que A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la fórmula (I), preferentemente R³ representa alquilo C₁-C₄, más preferentemente metilo o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Adicionalmente se prefieren los compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa alquilo C₁-C₄, preferentemente metilo o etilo y

en la que A, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I),

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Adicionalmente se prefieren los compuestos de fórmula general (Ia), en la que

R¹ representa alquilo C₁-C₄, preferentemente metilo o etilo y

en la que A, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (Ia),

o un isómero, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

También se prefieren los compuestos de fórmula general (I), más preferentemente los compuestos de fórmula general (Ia), en la que

R³ representa C₁-C₄- alquilo, preferentemente metilo; y

en la que R¹, R² y A tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I),

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

A representa CF₃-pirimidinilo, preferentemente 2-CF₃-pirimidin-5-ilo y

en la que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I),

o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia), en la que

A representa CF₃-pirimidinilo, preferentemente 2-CF₃-pirimidin-5-ilo y

en la que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (Ia),

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R² representa tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido y

en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I),

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia), en la que

R² representa tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido y

en en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (Ia),

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En aún otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido o (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo y

en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I),

o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido y

en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (I)

o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia), en la que

R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido o (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo y

en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (Ia), o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia), en la que R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo no sustituido y

- 5 en la que R¹, A y R³ tienen los mismos significados que los definidos en la fórmula general (Ia) o un, enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Concretamente, se describen los compuestos siguientes,

- 1) 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 2) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 10 3) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 4) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 5) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 6) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 7) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 15 8) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 9) 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 10) 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 11) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 20 12) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 13) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 14) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 15 15) N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 16) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 25 17) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 18) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 19) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 20 20) N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 30 21) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)etil]benzamida
- 22) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida
- 23) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 24) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 35 25) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 26) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 27) N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 28) N-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 40 29) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 30) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 31) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 32) N-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 33) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 45 34) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 35) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 36) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 37) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 38) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 50 39) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida
- 40) 3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 41) 3-(but-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 42) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 43) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 55 44) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 45) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 46) N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 47) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 48) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 60 49) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 50) N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 51) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 52) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)etil]benzamida

- 53) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil}benzamida
- 54) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 55) N-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 56) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 57) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 58) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 59) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 60) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 61) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 62) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 63) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 64) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 65) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 66) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 67) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 68) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 69) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 70) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 71) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 72) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 73) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 74) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 75) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 76) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 77) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 78) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 79) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 80) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 81) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 82) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 83) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 84) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 85) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 86) N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 87) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 88) N-[(6-metoxipiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 89) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 90) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil}benzamida
- 91) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 92) N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 93) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 94) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 95) N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 96) N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 97) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 98) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 99) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
- 100) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 101) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 102) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 103) 3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 104) N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 105) 3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 106) 3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 107) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

- 108) 3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 109) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
 110) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
 111) 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 112) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida
 113) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida
 114) N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida
 115) N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzamida
 116) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 117) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]benzamida
 118) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida
 119) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
 120) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 121) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
 122) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
 123) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 124) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
 125) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
 126) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida
 127) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
 128) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
 129) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 130) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 131) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
 132) N-[(1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 133) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 134) N-[(1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 135) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
 136) 3-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
 137) 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
 138) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 139) 3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 140) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-(propan-2-il)piperidin-4-il)oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 141) 3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 142) 3-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 143) 3-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 144) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 145) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 146) 6-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo
 147) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]etil]benzamida
 148) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida

También se describen concretamente los compuestos siguientes:

- 149) 3-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 150) 3-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
 151) N-[(1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 152) N-[(1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
 153) N-[(1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
 154) N-[(1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
 155) 3-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

- il]etil}benzamida
- 156) 3-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 157) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 5 158) 3-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 159) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 160) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 161) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 10 162) Isómero trans 1; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 163) Isómero trans 2; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 164) N-[(1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida
- 15 165) 3-[(trans-3-(dimetilamino)ciclobutil)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 166) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}benzamida
- 167) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}benzamida
- 20 168) 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 169) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 170) 3-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 171) N-[(1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 25 172) 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 173) 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 174) 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 30 175) 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 176) 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 177) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 35 178) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 179) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 180) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 181) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 182) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 40 183) Isómero trans 1; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 184) Isómero trans 1; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-

- il]etil}benzamida
- 185) Isómero cis 1; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 5 186) Isómero trans 1; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 187) Isómero cis 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 188) Isómero trans 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 10 189) Isómero trans 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 190) (3R)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de diastereoisómeros
- 191) 3-(but-2-in-1-iloxi)-N-((1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 15 192) 3-[[3(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 193) Enantiómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 20 194) Enantiómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 195) Enantiómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 196) Enantiómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 25 197) Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 198) Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 30 199) Diastereoisómero 2; 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 200) Diastereoisómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida
- 201) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 35 202) 3-(2-azaespiro[3.3]hept-6-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 203) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 204) 3-[[3-fluoropiperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de isómeros cis
- 40 205) Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 206) Diastereoisómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 207) Isómero cis 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 45 208) Isómero cis 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

- 209) 3-[[2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 210) 3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida
- 211) 3-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida
- 5 212) 3-[(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de un único isómero desconocido
- 213) 3-[[1-(dimetilamino)ciclopropil]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 10 214) 3-[(2-metil-2-azaespiro[3.3]hept-6-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 215) N-((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil)-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 216) 3-[[[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 15 217) 3-[[[(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 218) 3-[[[(4aS,7R,7aR)-4-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 219) 3-[[[(4aS,7S,7aR)-4-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 20 220) Diastereoisómero 1; 3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 221) Diastereoisómero 2; 3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 25 222) Isómero cis 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-metil-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 223) Isómero cis 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-metil-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 224) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida
- 30 225) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3S)-1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 226) 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de metilo
- 35 227) 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de etilo
- 228) (3S)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de etilo
- 229) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(propan-2-il)azetidin-3-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 40 230) Isómero cis 1; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida
- 231) Isómero cis 2; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida
- 45 232) 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida
- 233) 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-

- il)etil}benzamida
- 234) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 235) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 236) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 5 237) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 238) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 239) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 10 240) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 241) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 242) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 243) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 244) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 15 245) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 246) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 247) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 20 248) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 249) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 250) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 251) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 252) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 25 253) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 254) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 255) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 256) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 30 257) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 258) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 259) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 35 260) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 261) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 262) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 263) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil}benzamida
- 40 264) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida

- 265) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 266) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 267) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 5 268) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 269) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 270) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 271) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 10 272) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 273) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 274) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 15 275) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 276) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 277) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 20 278) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 279) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 280) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 25 281) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 282) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 283) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 284) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 30 285) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 286) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 287) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 35 288) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 289) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida
- 290) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 291) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 40 292) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 293) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

- 294) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 295) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 5 296) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 297) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 10 298) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 299) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 300) 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 15 301) 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 302) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 20 303) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 304) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 305) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 306) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 25 307) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 308) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 309) 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 30 310) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 311) N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida
- 312) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 35 313) N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida
- 314) N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida
- 315) N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida
- 316) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida
- 40 317) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 318) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 319) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 320) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 321) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

- 322) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida
- 323) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 324) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 5 325) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida
- 326) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida
- 327) 3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 328) 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 10 329) 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros
- 330) Diastereoisómero 1; 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 331) Diastereoisómero 2; 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 15 332) 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros
- 333) Diastereoisómero 1; 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 20 334) Diastereoisómero 2; 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 335) 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros
- 336) Diastereoisómero 1; 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 25 337) Diastereoisómero 2; 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 338) 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de isómeros cis
- 30 339) Isómero cis 1; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 340) Isómero cis 2; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 341) 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros
- 35 342) Estereoisómero 1; 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 343) Estereoisómero 2; 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida
- 40 344) 3-[(7-isopropil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros
- 345) 9-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxilato de metilo, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros
- 346) (2R)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo
- 45 347) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

- 348) 3-[[2(R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 349) (2S)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]metil}morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo
- 5 350) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 351) 3-[[2(S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 352) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de diastereoisómeros
- 10 353) 3-[[4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de diastereoisómeros
- 354) Diastereoisómero 1; 3-(fluoropiperidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 15 355) Diastereoisómero 2; 3-(fluoropiperidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 356) Diastereoisómero 1; 3-[[3-fluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 357) Diastereoisómero 2; 3-[[3-fluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 20 358) 3-[(3-fluoroazetidín-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 359) 3-[[4,4-difluoropiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 25 360) 3-[[3(R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 361) 3-[[3(S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 362) 3-[[3(S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 30 363) 3-[[3(R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 364) 3-[[4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de estereoisómeros
- 35 365) 3-[[4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de estereoisómeros
- 366) 3-[[2(R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 367) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2(R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 40 368) 3-[[2(S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}benzamida
- 369) N-((1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil}-3-[[2(R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida
- 370) 3-[[2(S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 45 371) 3-[(3-fluoro-1-metilazetidín-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

- 372) 3-(((2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-([2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 373) 3-(((2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 5 374) 3-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 375) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 376) 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 10 377) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 378) 3-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 15 379) 3-(((2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 380) 3-([1-metilpiperidin-4-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 381) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2R)-4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 20 382) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 383) 3-([4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 384) Diastereoisómero 1; 3-([4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 25 385) Diastereoisómero 2; 3-([4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 386) 3-([3-fluoro-1-metilazetidín-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 30 387) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-([3-fluoro-1-metilazetidín-3-il]metoxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida
- 388) 3-(((3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 389) 3-(((3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 35 390) 3-(((2R)-4-etilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 391) 3-(((2R)-4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 40 392) (2R)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil}fenoxi]metil}morfolin-4-carboxilato de metilo
- 393) (2S)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil}fenoxi]metil}morfolin-4-carboxilato de metilo
- 394) 3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 45 395) 3-(((3R)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 396) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((3R)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-

il]etil}benzamida

- 397) 3-[[[(5S)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 5 398) 3-[[[(5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 399) 3-[[[(2R)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 400) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2S)-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 10 401) 3-[[[(2S)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 402) 3-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 15 403) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3S)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 404) 1-[[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 405) 3-[(5-isopropil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 20 406) 3-[(5-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, como una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 407) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 25 408) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(5-propil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 409) 1-[[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de metilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 410) 1-[[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de etilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros
- 30 411) 3-[[[(2S)-4-etilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 412) (2R)-2-[[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo
- 413) 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 35 414) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 415) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 416) 3-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 40 417) 3-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida
- 418) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida
- 419) 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida

45 También se describen concretamente los compuestos siguientes:

3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida.

Concretamente, los compuestos preferidos son los siguientes:

- 10 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida.

Un compuesto aun más preferido es 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida.

- 15 Debe comprenderse que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas precedentemente.

Síntesis de los compuestos de fórmula general (I)/(Ia) de la presente invención

Los compuestos de fórmula general (I) con el significado de R^1 - R^3 y A como se definió para la fórmula general (I), se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general representado en el esquema 1 comenzando a partir de los sintones de fórmula (II) o (IV), respectivamente.

- 20 Por analogía, los compuestos de fórmula general (Ia) con el significado de R^1 - R^3 y A como se definió para la fórmula general (Ia), se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general representado en el esquema 1 comenzando a partir de los sintones de fórmula (II) o (IVa), respectivamente. Los intermediarios representados en los esquemas 2 y 3 que tienen una porción éster $-C(O)O'$, se denominan éster de metilo, etilo o propilo, respectivamente (R' : metilo, etilo, propilo).

- 25 Un ácido carboxílico de fórmula (II) puede reaccionar con una amina de fórmula (III) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para dar los compuestos de fórmula general (I).

La reacción tiene lugar, por ejemplo, cuando un ácido carboxílico de fórmula (II) se activa con reactivos tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU) o anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, la reacción con HATU tiene lugar en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano o dimetilsulfóxido en presencia de la amina apropiada de fórmula (III) y una amina terciaria (tal como trietilamina o diisopropiletilamina) a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C.

- 30 También es posible convertir un ácido carboxílico de fórmula (II) en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico con un cloruro de un ácido inorgánico (tales como pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo) y luego en los compuestos diana de fórmula general (I), en piridina o un disolvente inerte (tal como N,N-dimetilformamida), en presencia de la amina apropiada de fórmula (III) y una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina) a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C.

De manera totalmente análoga, un ácido carboxílico de fórmula (II) puede reaccionar con una amina de fórmula (IIIa) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para dar los compuestos de fórmula general (Ia).

- 40 De la misma manera, los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener a partir de los pinacol ésteres de ácido borónico de fórmula general (IV) mediante reacción con los bromo-tiazoles de fórmula (V) por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y opcionalmente agua) y adición de una base (tal como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y una mezcla de catalizador-ligando, por ejemplo, de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(difenilfosfina)ferrocen-dicloro-paladio (II), a temperaturas de entre 10 °C y 120 °C.

Por analogía, los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden obtener a partir de los pinacol ésteres de ácido borónico de fórmula general (IVa) mediante reacción con bromo-tiazoles de fórmula (V).

- 50 Los ácidos carboxílicos de fórmula general (II) se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los ésteres de fórmula (VI) por saponificación del éster en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes (por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano) con la adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, a temperaturas de entre 10 °C y 60 °C (Esquema 2).

De la misma manera, los ácidos carboxílicos de fórmula (XII) se pueden obtener a partir de los ésteres de fórmula (X) (Esquema 3) y los ácidos carboxílicos de fórmula (XX) a partir de los ésteres de fórmula (XXI) (Esquema 4).

- 55 Como alternativa, los ácidos carboxílicos de fórmula (II) se pueden obtener a partir de los nitrilos de fórmula (XXXIV) mediante hidrólisis del nitrilo en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido o etanol) con la adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo,

hidróxido de sodio, a temperaturas de entre 80 °C y 130 °C (Esquema 5).

Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden obtener a partir de los pinacol ésteres de ácido borónico de fórmula general (IX) mediante reacción con los bromo-tiazoles de fórmula general (V) (Esquema 2), de manera análoga a la síntesis de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (IV).

- 5 De la misma manera, los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener a partir de los pinacol ésteres borónicos de fórmula (VIII) y los bromo-tiazoles de fórmula (V) (Esquema 2).

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (VI) se pueden obtener a partir de los fenoles de fórmula general (VII) mediante reacción con los electrófilos R^2 -LG (LG: grupo saliente) de fórmula general (XXIV) (Esquema 2), mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio y carbonato de cesio) a temperaturas de entre 10 °C y 120 °C.

- 10 Un grupo saliente adecuado puede incluir, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o nonafluorobutanosulfonilo.

Además, los fenoles de fórmula general (VII) pueden reaccionar con los alcoholes R^2 -LG (LG: OH) para dar los compuestos de fórmula general (VI) (Esquema 2), mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, a temperaturas de entre -20 °C y 40 °C.

- 15 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (VI) se pueden obtener a partir de los fenoles de fórmula general (VII) mediante reacción con los oxiranos de fórmula general (XXV) (Esquema 2) como electrófilos (en la que R'' , R''' pueden ser, de manera independiente, H o alquilo C_1 - C_4), mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio) a temperaturas de entre 10 °C y 120 °C.

- 20 De la misma manera que se describió previamente, los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener a partir del éster del ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico de fórmula (XXVI) y los compuestos de fórmula (XXIV) o de fórmula (XXV), respectivamente (Esquema 2).

Además, los compuestos de fórmula (VI) también se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (XXVIII) mediante reacción con un alcohol heteroaromático de fórmula (XXIV) (LG: OH, R^2 : sistema heteroaromático de 5-10 miembros), mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metil-2-pirrolidinona) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio) y cloruro de cobre (I), mediante calentamiento de la mezcla de reacción en un microondas, a temperaturas de entre 100 °C y 220 °C (Esquema 2).

- 30 Después del procesamiento y la purificación, puede suceder que al seguir el procedimiento descrito se obtenga un ácido carboxílico de fórmula general (II) en lugar del éster de fórmula (VI) mencionado previamente.

- 35 Los compuestos de fórmula general (XXXIV) se pueden obtener a partir de los fluoruros de arilo de fórmula (XXXII) mediante reacción con los alcoholes R_2 -OH de fórmula general (XXXIII) (Esquema 5), mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) a temperaturas de entre 10 °C y 80 °C.

- 40 Los compuestos de fórmula general (XXXII) se pueden obtener a partir de los pinacol ésteres de ácido borónico de fórmula general (XXXI) mediante reacción con los bromo-tiazoles de fórmula (V) (Esquema 5), de manera análoga a la síntesis de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula general (IV) se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (XI) mediante reacción con bis(pinacolato)diborano (Esquema 3) en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano) en presencia de acetato de potasio y un catalizador (por ejemplo, complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)) a temperaturas de entre 60 °C y 100 °C.

- 45 Por analogía, los compuestos de fórmula general (IVa) se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (XIa).

De la misma manera, los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (X) y asimismo los compuestos de fórmula general (VIII) se pueden obtener a partir de los ésteres del ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico de fórmula (XXVI) (Esquema 2).

- 50 De manera similar, compuestos de fórmula general (XXXI) se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (XXX) (Esquema 5).

Los compuestos de fórmula general (XI) se pueden obtener a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula general (XII) mediante reacción con las aminas de fórmula general (III) (Esquema 3), de manera análoga a la síntesis de los compuestos de fórmula (I) a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula (II) y las aminas de fórmula (III).

- 55 Por analogía, los compuestos de fórmula general (XIa) se pueden obtener a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula general (XII) mediante reacción con las aminas de fórmula general (IIIa).

Los compuestos de fórmula general (XXVIII) se pueden obtener a partir de los bromuros de arilo de fórmula general (XXVII) mediante reacción con los tiazoles de fórmula (XXIX) (Met: por ejemplo, tributilestananilo) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y la adición de una base (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio) y una mezcla de catalizador-ligando (por ejemplo, de acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)) a temperaturas de entre 40 °C y 120 °C (Esquema 2).

Las aminas de fórmula general (IIIa) se pueden obtener a partir de las sulfinamidas de fórmula general (XIII) o (XIV) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, 2-propanol, éter dietílico) y la adición de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) a las concentraciones apropiadas (por ejemplo, 4 M en dioxano, 3 M en 2-propanol, 2 M en éter dietílico, 12 M en agua) a temperaturas de entre 0 °C y 40 °C (Esquema 4). Las aminas de fórmula general (IIIa) se pueden obtener como la sal mono, bis o tris (por ejemplo, las sales clorhídricas/diclorhídricas). Como alternativa, la sal de amina se puede convertir en la base libre mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Las aminas de fórmula general (III) y (IIIa) se pueden usar como la base libre o la sal de estequiometría no definida de acuerdo con, pero no limitadas a, las divulgaciones de síntesis del presente documento para obtener los compuestos de fórmula general (I)/(Ia) y de fórmula general (XI)/(XIa).

Las sulfinamidas de fórmula general (XIII) se pueden obtener a partir de las cetonas de fórmula general (XVII) que son convertidas *in situ* en las sulfinimidas de fórmula general (XV) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano) y adición de etóxido de titanio (IV) y (S)-2-*terc*-butilsulfinamida, a temperaturas de entre 10 °C y 80 °C. Las sulfinimidas (XV) se pueden convertir directamente en las sulfinamidas de fórmula (XIII) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano) y la adición de L-selectrida, a temperaturas de entre -80 °C y -70 °C (Esquema 4).

Las sulfinamidas de fórmula general (XIV) se pueden obtener a partir de los aldehídos de fórmula general (XVIII) que se convierten en las sulfinimidas de fórmula general (XVI) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, dicloroetano) y la adición de sulfato de cobre (II) y (R)-2-*terc*-butilsulfinamida, a temperaturas de entre 10 °C y 80 °C. Las sulfinimidas (XVI) se pueden convertir en sulfinamidas de fórmula (XIV) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, éter dietílico) y la adición de un reactivo de Grignard R^3MgX (X: Cl, Br), a temperaturas de entre -70 °C y -20 °C (Esquema 4).

Las aminas que tienen una estereoquímica opuesta a la estereoquímica que se describió para las aminas de fórmula general (IIIa) se pueden sintetizar de manera análoga a lo descrito para las aminas (IIIa) comenzando a partir de la cetona (XVII) y usando (R)-2-*terc*-butilsulfinamida en lugar de (S)-2-*terc*-butilsulfinamida. De manera similar, se puede comenzar a partir del aldehído (XVIII) y usar (S)-2-*terc*-butilsulfinamida en lugar de (R)-2-*terc*-butilsulfinamida.

Las cetonas de fórmula general (XVII) se pueden obtener a partir de las amidas de Weinreb de fórmula general (XIX) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, éter dietílico, *terc*-butilmetil éter o tolueno) y la adición de un reactivo de Grignard R^3MgX (X: Cl, Br, I), a temperaturas de entre -20 °C y 0 °C (Esquema 4).

Asimismo, las cetonas de fórmula general (XVII) se pueden obtener a partir de los nitrilos de fórmula general (XXII) y un reactivo de Grignard R^3MgX (X: Cl, Br, I).

Además, las cetonas de fórmula general (XVII) se pueden obtener a partir de los haluros de fórmula general (XXIII) (Hal: Cl, Br) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), tributil(1-etoxivinil)estano y un catalizador (por ejemplo, diclorobis(trifenil-fosfina)-paladio(II)), a temperaturas de entre 40 °C y 100 °C y posterior escisión del intermediario enol éter bajo condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso), en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano) a temperaturas de entre 10 °C y 40 °C (Esquema 4).

Las amidas de Weinreb de fórmula general (XIX) se pueden obtener a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula general (XX) y N-metoximetanamina de manera análoga a la descrita para las amidas de fórmula (I) a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula (II).

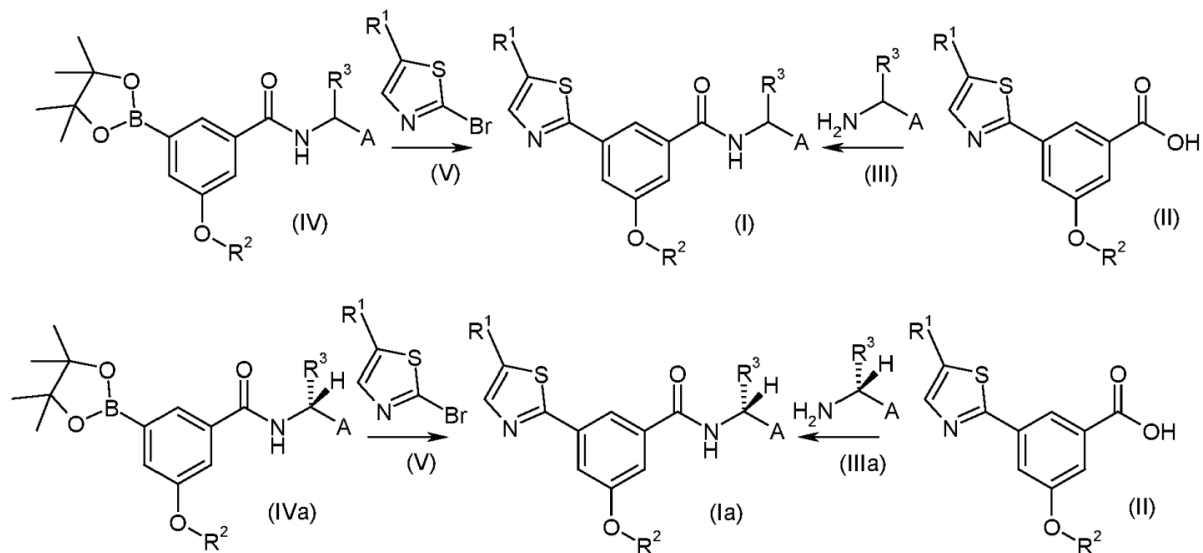
Los aldehídos de fórmula general (XVIII) se pueden obtener a partir de las amidas de fórmula (XIX) mediante procedimientos de reducción conocidos por los expertos en la técnica en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano) y un agente reductor (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio) a temperaturas de entre -80 °C y -70 °C (Esquema 4).

Los bromo-tiazoles de fórmula general (V) se pueden generar a partir de los amino-tiazoles de fórmula (XXXV) mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un medio de reacción adecuado (por ejemplo, ácido bromhídrico acuoso/nitrito de sodio, bromuro de cobre (II)/nitrito de *terc*-butilo) en acetonitrilo o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre 0 °C y 40 °C (Esquema 4).

Además, los compuestos de fórmula general Ia, IIIa, IVa y XIa se pueden obtener directamente a partir de sus

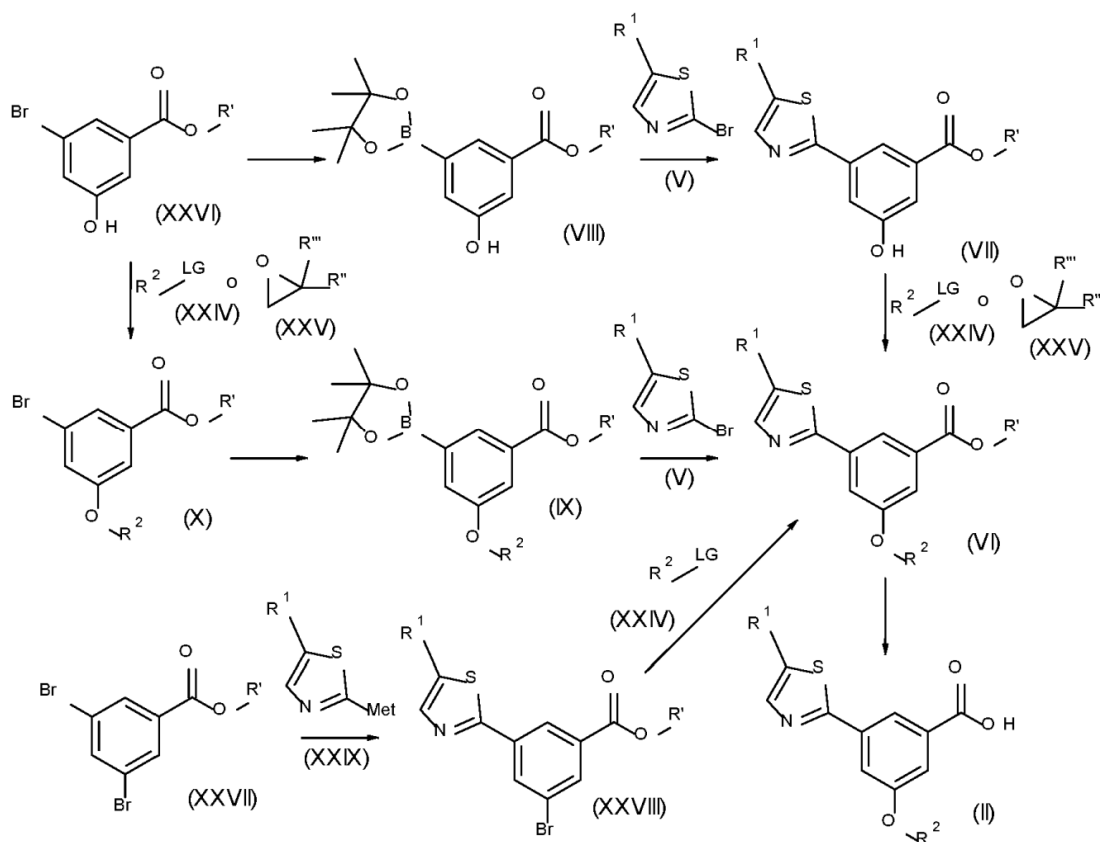
mezclas racémicas, respectivamente diastereoisoméricas, de las fórmulas generales I, III, IV y XI por separación de dichas mezclas usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, CLAR quiral preparativa).

Esquema 1

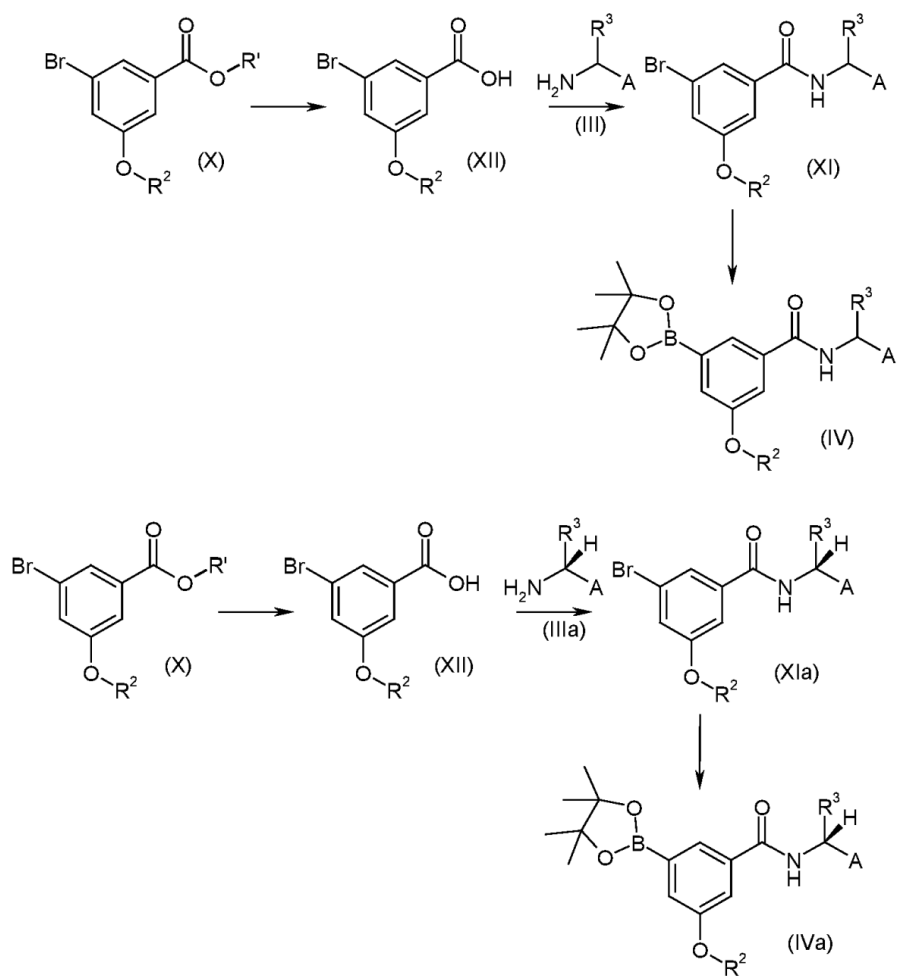


5

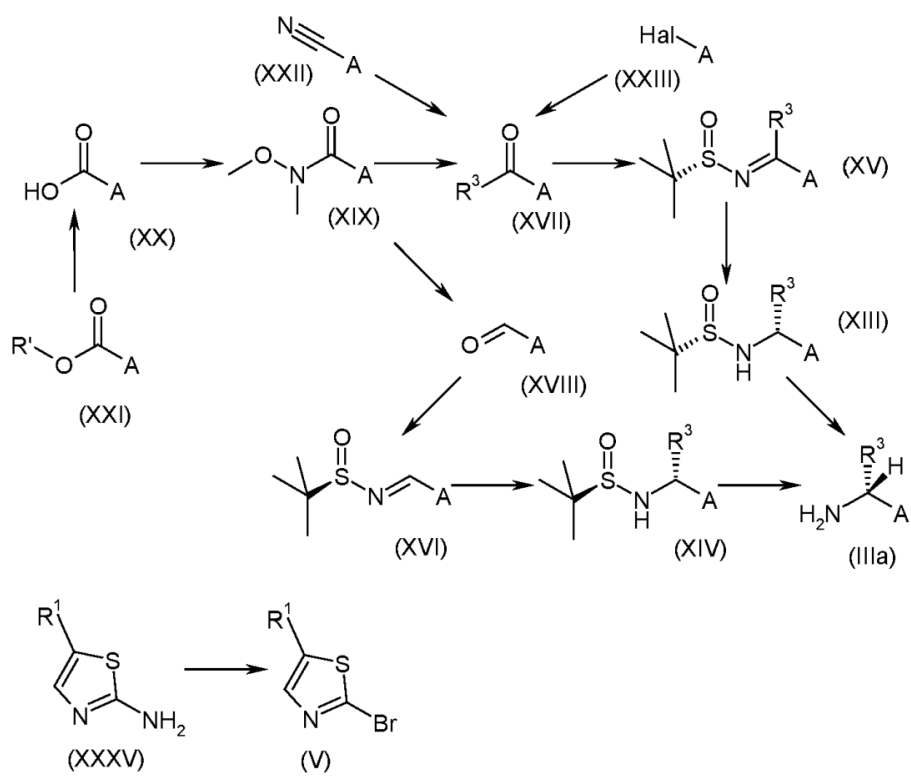
Esquema 2



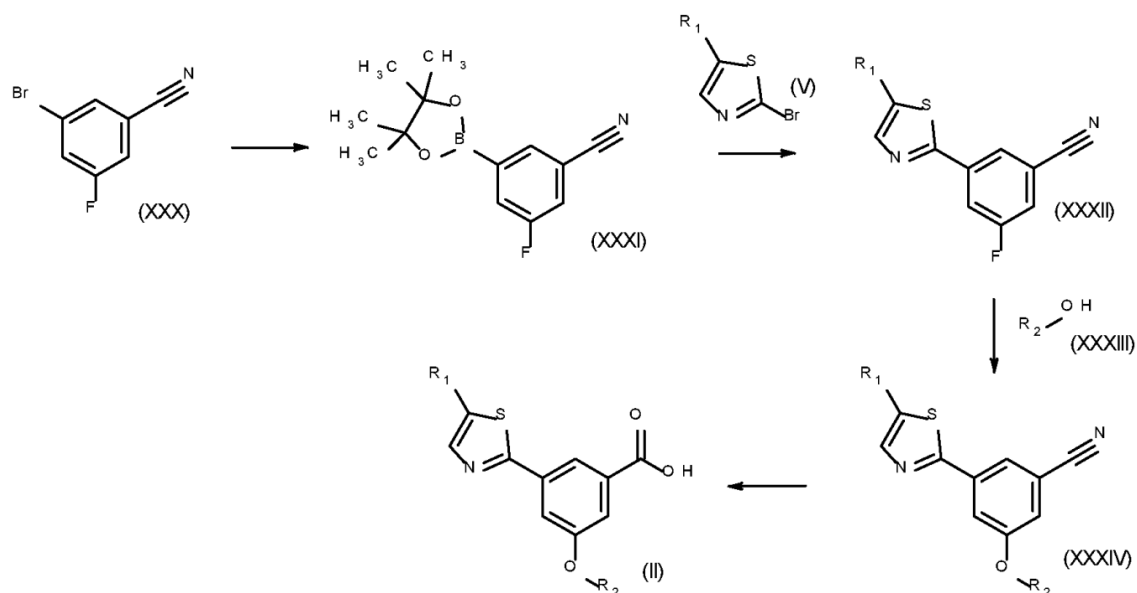
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Sección experimental

5 Los experimentos de ensayo de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

Abreviatura	Significado
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
Cu(I)Cl	Cloruro de cobre (I)
ca.	circa/aproximadamente
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
PD	Producto deseado
EE	Acetato de etilo
EEDQ	N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et_2O	Éter dietílico

(continuación)

Abreviatura	Significado
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazol[4,5- <i>b</i>]piridin-3-iloxi)metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HBr	Bromuro de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
CLAR:	Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	2-propanol
IPC	Comprobación durante el procedimiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOtBu	2-metilpropan-2-olato de potasio
CL-EM	Cromatografía líquida – espectrometría de masa
CLEM	Cromatografía líquida – espectrometría de masa
LiOH	Hidróxido de litio
M	Molar
μW	Microondas
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
min	Minuto(s)
N	Normal
NaBH ₄	Tetrahidroborato de sodio
Na ₂ CO ₃ :	Carbonato de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaI	Yoduro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
RMN	Espectroscopía por resonancia magnética nuclear
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Complejo de dicloruro de 1,1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) y diclorometano

(continuación)

Abreviatura	Significado
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	partes por millón
TA	Temperatura ambiente
tr	Tiempo de retención
Tr	Tiempo de retención
sat.	Saturado
MP	Material de partida
STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAI	Yoduro de tetra-N-butilamonio
TBME	Éter <i>terc</i> -butilmetílico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS-Br	Bromuro de trimetilsililo

Procedimientos de análisis**CL-EM, Procedimiento A: Análisis de alto rendimiento de rutina**

Columna	Supelco Ascentis Express 2,1 x 30 mm, 2,7 µm	
Disponible en	MS14, MS17, MS18 y MS19	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, Agua + ácido fórmico al 0,1 %	
	B, Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0	5
	1,5	100
	1,6	100
	1,61	5
Caudal	1 ml/min	
Vol. de inyección	3 µl	
Detección		
Señal	UV 215	
Espectro de PDA	Intervalo: 210-420 nm, paso: 1 nm (No MS14, este tiene un detector de una sola longitud de onda)	

(continuación)

Ajustes de la señal MSD	Pos Scan (Shimadzu): 100-1000 Pos Scan (MS14): 130-850

CL-EM, Procedimiento B: Análisis de alto rendimiento de rutina

Columna	Waters Atlantis dC18 2,1 x 50 mm, 3 µm	
Disponible en	MS11, MS14, MS17, MS18 y MS19	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, Agua + ácido fórmico al 0,1 %	
	B, Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0,00	5
	2,50	100
	2,70	100
	2,71	5
	3,50	5
Caudal	1 ml/min	
Vol. de inyección	3 µl	
Detección		
Señal	UV 215	
Espectro de PDA	Intervalo: 210-420 nm, paso: 1 nm (No MS14, este tiene un detector de una sola longitud de onda)	
Ajustes de la señal MSD	Pos Scan (Shimadzu): 100-1000 Pos Scan (MS14): 130-850	

CL-EM, Procedimiento C: Análisis de alto rendimiento de rutina a pH alto

Columna	Fenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 50 mm, 3 µm	
Disponible en	MS10	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, Bicarbonato de am. 2 mM, pH regulado en 10	
	B, Acetonitrilo	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0,00	1
	1,80	100
	2,10	100
	2,30	1
	3,50	1

(continuación)

Caudal	1 ml/min
Vol. de inyección	3 µl
Detección	
Señal	UV 215
Espectro de PDA	Rango: 210-420 nm, paso: 1 nm
Ajustes de la señal MSD	Pos Scan: 150-850

CL-EM, Procedimiento analítico D:

Columna	Waters Atlantis dC18 2,1 x 100 mm, 3 µm	
Disponible en	MS11, MS17, MS18 y MS19	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, Agua + ácido fórmico al 0,1 %	
	B, Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0,00	5
	5,00	100
	5,40	100
	5,42	5
	7,00	5
Caudal	0,6 ml/min	
Vol. de inyección	3 µl	
Detección		
Señal	UV 215	
Espectro de PDA	Intervalo: 210-420 nm, paso: 1 nm	
Ajustes de la señal MSD	Pos Scan: 100-1000	

CL-EM, Procedimiento analítico E: pH alto

Columna	Fenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 100 mm, columna de 3 µm	
Disponible en	MS10	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, 2 mM de bicarbonato de am., pH regulado en 10	
	B, Acetonitrilo	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0,00	5

(continuación)

	5,50	100
	5,90	100
	5,92	5
	7,00	5
Caudal	0,5 ml/min	
Vol. de inyección	3 µl	
Detección		
Señal	UV 215	
Espectro de PDA	Intervalo: 210-420 nm, paso: 1 nm	
Ajustes de la señal MSD	Pos Scan: 100-1000	

CL-EM, Procedimiento analítico F:

Columna	Fenomenex Kinetix-XB C18 2,1 x 100 mm, 1,7 µm	
Disponible en	MSQ1	
Temp. de la columna	40 °C	
Fase móvil	A, Agua + ácido fórmico al 0,1 %	
	B, Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	7,00	5
Caudal	0,6 ml/min	
Vol. de inyección	1 µl	
Detección		
Señal	UV 215	
Espectro de PDA	Intervalo: 200-420 nm, paso: 1 nm	
Ajustes de la señal MSD	Pos Scan: 150-850	

5 Procedimiento de CLEM analítica 1, pH bajo:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en vol de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min al 1-99 % de B, 1,6-2,0 min al 99 % de B; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; escaneo DAD: 210-400 nm.

Procedimiento de CLEM analítica 2, pH alto:

10 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A:

agua + 0,2 % en vol de amoníaco acuoso (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2.0 min 32 % de B; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimientos de análisis quiral:

Procedimiento	Tipo de columna	Caudal (ml/min)	Longitud de onda del detector (nm)	Condiciones isocráticas
1	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	20:80, MeOH/CO ₂
2	Lux C3 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	2:8, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
3	Lux C4 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	25:75, MeOH/CO ₂
4	Lux C4 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	1	210-400	50:50, heptano/IPA (DEA agregado como un modificador)
5	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	25:75, EtOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
6	Lux C1 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-280	3:7, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de DEA)
7	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	21	210-400	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
8	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	40:60, EtOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
9	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	1	254	60:40, heptano/IPA (0,1 % v/v de NH ₃)
10	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	35:65, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
11	Lux C1 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	1	220	70:30, heptano/EtOH (0,1 % v/v de DEA)
12	Lux C1 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	1	220	40:60, heptano/EtOH (0,1 % v/v de DEA)
13	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	30:70, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
14	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	20:80, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
15	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
16	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)	4	210-400	10:90 a 50:50, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)

5 Procedimientos analíticos de CLAR quiral

Procedimiento A:

Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IE 3 µ 100 x 4,6 mm; eluyente A: *terc*-butilmetil éter + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: etanol; isocrático: 95 % de A + 5 % de D; caudal 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD 325 nm

10 Procedimiento B:

Instrumento: Agilent: 1260, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IF 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente A: CO₂,

eluyente B: etanol; isocrático: 16 % de B; caudal 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 254 nm

Procedimiento C:

Instrumento: Agilent HPLC 1260; columna: Chiralpak IC 3 μ 100 x 4,6 mm; eluyente A: hexano; eluyente B: 2-propanol; isocrático: 70 % de A + 30 % de B; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD @ 254 nm

5 **Procedimiento D:**

Instrumento: Agilent HPLC 1260; columna: Chiralpak IC 3 μ 100 x 4,6 mm; eluyente A: hexano + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: etanol; isocrático: 80 % de A + 20 % de B; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD 254 nm

Procedimiento E:

- 10 Instrumento: Agilent HPLC 1260; columna: Chiralpak IC 3 μ 100 x 4,6 mm; eluyente A: hexano + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: etanol; isocrático: 50 % de A + 50 % B; caudal 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD 254 nm

Procedimiento F:

- 15 Instrumento: Agilent: 1260, módulo Aurora SFC; columna: LUNA HILIC 5 μ m 100 x 4,6 mm; eluyente A: CO₂, eluyente B: metanol + 0,2 % en vol de dietilamina (99 %); isocrático: 20 % de B; caudal 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; MWD @ 254 nm

Procedimiento G:

Instrumento: Agilent HPLC 1260; columna: Chiralpak IF 3 μ 100 x 4,6 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; isocrático: 70 % de A + 30 % de B; caudal 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; MWD @ 220 nm

20 **Procedimientos de purificación:**

Sistema de cromatografía Biotage Isolera™ usando cartuchos de silicio preempaquetados y de silicio preempaquetados modificados.

CLAR preparativa, Procedimiento A: pH alto

Columna	Waters Xbridge C18 30 x 100 mm, 10 um	
Disponible en	Gilson 3 y Gilson 5	
Temp. de la columna	Temperatura ambiente	
Fase móvil	A, Agua+ hidróxido de amonio al 0,2 %	
	B, Acetonitrilo + hidróxido de amonio al 0,2 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0	5
	2,5	5
	16,05	95
	18,2	95
	19,1	5
	20	5
Caudal	40 ml/min	
Vol de inyección	1500 µl	
Detección		
Señal	UV 215	

CLAR preparativa, Procedimiento B: pH bajo

Columna	Waters Sunfire C18 30 x 100 mm, 10 um	
Disponible en	Waters02	
Temp. de la columna	Temperatura ambiente	
Fase móvil	A, Agua + ácido fórmico al 0,1 %	
	B, Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Gradiente	Tiempo (min)	% de orgánicos
	0	5
	2	5
	2,5	10
	14,5	100
	15,5	100
	16	5
	17	5
Caudal	40 ml/min	
Vol. de inyección	1500 µl	
Detección		
Señal	UV 215	

Procedimientos de CLAR preparativaCLAR preparativa - procedimiento 1:

- 5 Sistema: Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, organizador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm; Disolvente: A = H₂O + 0,1 % en vol de ácido fórmico (99 %), B = acetonitrilo; gradiente: 0-8 min, 10-100 % de B, 8-10 min, 100 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura: temp amb; solución: máx 250 mg/máx 2,5 ml de DMSO o. DMF; inyección: 1 x 2,5 ml; detección: escaneo DAD, intervalo 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z.

CLAR preparativa, procedimiento 2:

- 10 Sistema: Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, organizador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm; Disolvente: A = H₂O + 0,1 % en vol de amoníaco (99 %), B = acetonitrilo; gradiente: 0-8 min, 10-100 % de B, 8-10 min, 100 % de B; caudal: 50 ml/min; temperatura: temp amb; solución: máx 250 mg/máx 2,5 ml de DMSO o. DMF; inyección: 1 x 2,5 ml; detección: escaneo DAD, rango 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z.

Procedimientos de purificación quiral:

Procedimiento	Tipo de columna	Caudal (ml/min)	Longitud de onda del detector (nm)	Condiciones isocráticas
1	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 µm)	50	210	20:80, MeOH/CO ₂
2	Lux C3 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm)	50	210	20:80, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)

(continuación)

Procedimiento	Tipo de columna	Caudal (ml/min)	Longitud de onda del detector (nm)	Condiciones isocráticas
3	Lux C4 (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	25:75, MeOH/CO ₂
4	Lux C4 (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	21	212	50:50, heptano/IPA (DEA agregado como un modificador)
5	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	25:75, EtOH/CO ₂
6	Lux C1 (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	215	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de DEA)
7	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
8	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	40:60, EtOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
9	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	42	210	70:30, heptano/IPA (0,1 % v/v de NH ₃)
10	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	220	35:65, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
11	Lux C1 (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	21	220	70:30, heptano/EtOH (0,1 % v/v de DEA)
12	Lux C1 (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	21	220	50:50, heptano/EtOH (0,1 % v/v de DEA)
13	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
14	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	210	15:85, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)
15	Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m)	50	215	25:75, MeOH/CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)

Procedimientos de CLAR quiral preparativa**Procedimiento A:**

- 5 Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; columna: Chiralpak IE 5 μ 250 x 30 mm; eluyente A: etanol + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: *terc.*-butilmetil éter; isocrático: 5 % de A + 95 % de B; caudal 50,0 ml/min; UV 325 nm

Procedimiento B:

- 10 Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; columna: Chiralpak IF 5 μ m 250 x 30 mm; eluyente A: CO₂, eluyente B: etanol; isocrático: 16 % de B; caudal 100,0 ml/min; temperatura: 40 °C; BPR: 150 bar; MWD @ 254 nm

Procedimiento C:

Instrumento: Agilent Prep CLAR 1200, columna: Chiralpak IC 5 μ 250 x 20 mm; eluyente A: hexano; eluyente B: 2-propanol; isocrático: 70 % de A + 30 % de B; caudal 15,0 ml/min; UV @ 254 nm

Procedimiento D:

- 15 Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, columna: Chiralpak IC 5 μ 250 x 30 mm; eluyente A: hexano + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: etanol; isocrático: 80 % de A + 20 % de B; caudal 50,0 ml/min; UV 254 nm

Procedimiento E:

Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, columna: Chiralpak IC 5 μ 250 x 30 mm; eluyente A: hexano + 0,1 % en vol de dietilamina (99 %); eluyente B: etanol; isocrático: 70 % de A + 30 % B; caudal 50,0 ml/min; UV 254 nm

5 **Procedimiento F:**

Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; columna: LUNA HILIC 5 μ m 250 x 30 mm; eluyente A: CO₂, eluyente B: metanol + 0,5 % en vol de amoníaco (32 %); isocrático: 20 % de B; caudal 100,0 ml/min; temperatura: 40 °C; BPR: 9 MPa; MWD @ 254 nm

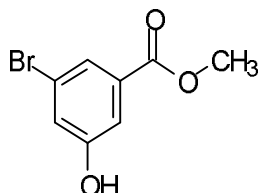
Ejemplos

- 10 La asignación de los nombres químicos de los ejemplos y los productos intermedios se efectuó usando el software ACD de ACD/LABS o el software Marvin de ChemAxon.

Los tiempos de reacción se especifican explícitamente en los protocolos de la sección experimental o las reacciones se ejecutaron hasta completarlas. Las reacciones químicas fueron monitoreadas y su terminación se determinó usando procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica, tales como cromatografía en capa fina, por ejemplo, sobre placas recubiertas con gel de silicio o mediante procedimientos de CLEM.

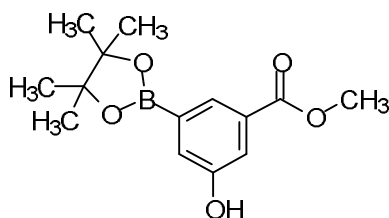
- 15

Producto intermedio 1: 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo



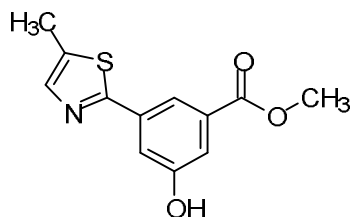
- 20 Una solución de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (47,7 g, 0,22 mol) y cloruro de acetilo (31,5 ml, 0,44 mol) en metanol (500 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. El análisis por CCF indicó una conversión completa a un único producto. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 49,9 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino, que se usó sin más purificación en la etapa siguiente.
RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,74 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

Producto intermedio 2: 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



- 25 Se disolvió 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (26 g, 112,5 mmol), bis(pinacolato)diborano (31,4 g, 123,8 mmol) y acetato de potasio (33,1 g, 337,6 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y la solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4,6 g, 5,62 mmol) y la solución resultante se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante otros 5 min antes de agitar la mezcla de reacción a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con EtOAc en heptanos 0-25 %). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el material se suspendió en heptano y el sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título, 30,1 g (96 % de rendimiento), en forma de un polvo de color crema.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).
- 35

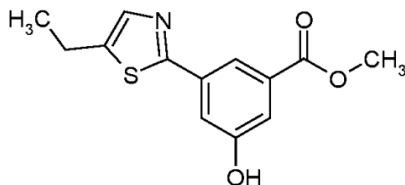
Producto intermedio 3: 3-hidroxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



El producto intermedio 2 (1,0 g, 3,60 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (0,451 ml, 4,32 mmol) se disolvieron en solución acuosa 1 M de K_2CO_3 (8,63 ml) y THF (58,7 ml). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos, se agregó dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (395,3 mg, 0,539 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 17 h hasta completarse la reacción (controlada mediante CCF). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre $MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 12-80 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 359,7 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,06 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

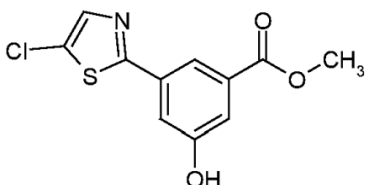
Producto intermedio 3A: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 2 (7,08 g, 25,5 mmol), 2-cloro-5-etil-1,3-tiazol (4,51 g, 30,5 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (3,12 g, 3,82 mmol) y K_2CO_3 (31 ml, 2,0 M, 61 mmol) en THF (420 ml) se agitó a reflujo hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 2,54 g (38 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,26 - 1,32 (m, 3 H) 2,89 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,66 (t, 1 H) 7,87 (t, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

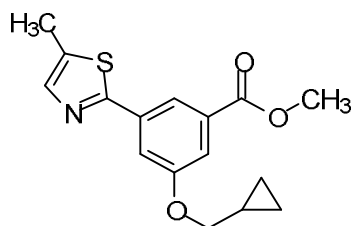
Producto intermedio 3B: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 2 (30,1 g, 50 % de pureza, 54,2 mmol), 2-bromo-5-cloro-1,3-tiazol (14,0 g, 70,4 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (6,63 g, 8,13 mmol) y K_2CO_3 (65 ml, 2,0 M, 130 mmol) en THF (890 ml) se agitó a reflujo hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 5,21 g (34 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3,85 - 3,90 (m, 3 H) 7,44 (dd, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,84 (t, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 10,35 (s. a., 1 H).

Producto intermedio 4A: 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

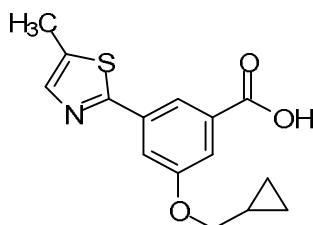


El Producto intermedio 3 (500 mg, 2,0 mmol), (bromometil)ciclopropano (331 μ l, 3,41 mmol) y carbonato de potasio (554 mg, 4,01 mmol) se agitaron en acetonitrilo a 100 °C durante 4 h. La reacción se trató nuevamente con (bromometil)ciclopropano (331 μ l, 3,41 mmol) y se agitó a 100 °C durante otras 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 1-40 % en una columna HP-SiO₂ preempaquetada de 50 g) para dar el compuesto del título, 498,4 mg (74 % de rendimiento), en forma de un sólido semicristalino de color amarillo claro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,10 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, 5H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 0,73 – 0,60 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A): Tr = 1,48 min, MS (IEN pos): m/z = 304 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5A: ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

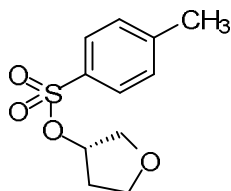


El Producto intermedio 4A (498,4 mg, 1,48 mMol) se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). Se agregó LiOH 1 M (2,2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó más LiOH 1 M (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se combinaron para dar el compuesto del título 389,5 mg (91 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 0,68 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 0,39 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

CL-EM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos): m/z = 290 (M+H)⁺.

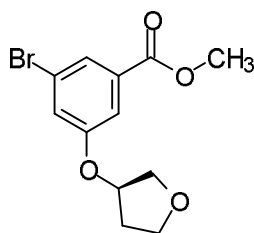
Producto intermedio 6B: 4-metilbencenosulfonato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo



Una solución de (3S)-tetrahidrofuran-3-ol (23,6,0 g, 268 mmol), TEA (56 ml, 402 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (2,6 g, 27 mmol) se agitó en DCM (500 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (63,8 g, 335 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por CCF (EtOAc en heptano 50 %) indicó que se había consumido completamente el alcohol. El exceso de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo se hizo reaccionar con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (8,8 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción en bruto se lavó con HCl 1 M (2 x 500 ml) y la porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título 64,6 g (99 % de rendimiento) de un aceite viscoso de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,11 (tt, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,12 – 2,07 (m, 2H).

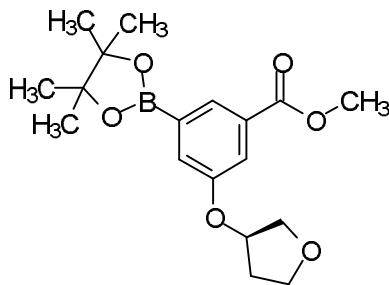
Producto intermedio 7: 3-bromo-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 1 (15 g, 4,33 mmol), el producto intermedio 6B (20,4 g, 84,4 mmol) y carbonato de cesio (42,3 g, 129,8 mmol) se agitaron en acetonitrilo (250 ml) a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y el material filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 1-50 % en una columna de HP-SiO₂ preempaquetada de 340 g) para dar el compuesto del título, 18,12 g (92 % de rendimiento), en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,77 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 4,96 (ddt, J = 6,2, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 7H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H).

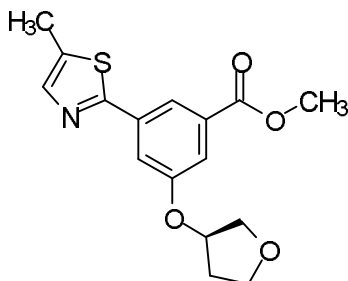
Producto intermedio 8: 3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



El producto intermedio 7 (18,1 g, 59,8 mmol), bis(pinacolato)diborano (16,7 g, 65,7 mmol) y acetato de potasio (17,6 g, 179,3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (200 ml) y la solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,4 g, 2,99 mmol) y la solución resultante se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante otros 10 min antes de agitar la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con EtOAc en heptanos 0-25 %). El material se purificó de nuevo suspendiéndolo en heptano para dar el compuesto del título 16,57 g (80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 5,03 (ddt, J = 6,4, 4,4, 2,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 7H), 2,32 – 2,08 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Producto intermedio 4B: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo

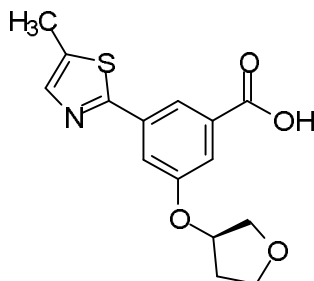


El producto intermedio 8 (5,2 g, 14,9 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (1,87 ml, 17,9 mmol) y carbonato de cesio (12,2 g, 37,3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano/agua 4:1 (75 ml). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (517,7 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 1-40 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 100 g) para dar el compuesto del título 3,06 g (64 % de

rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (250 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,07 (td, J = 4,1, 2,2 Hz, 1H), 4,11 – 3,86 (m, 7H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,35 – 2,09 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos): m/z = 320 ($M+H$) $^+$.

5 **Producto intermedio 5B:** ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico

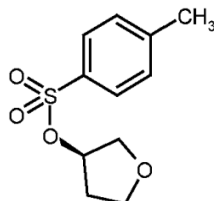


Análogamente al producto intermedio 5A, la reacción de 8 g (25,0 mmol) del producto intermedio 4B con hidróxido de litio 1 M (20 ml) dio el compuesto del título 5,83 g (76 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

10 RMN ^1H (250 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,30 (s, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 4,12 – 3,87 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,39 – 2,11 (m, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,16 min, MS (IEN pos): m/z = 305,9 ($M+H$) $^+$.

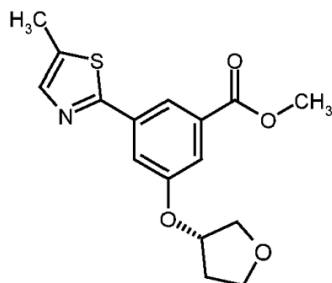
Producto intermedio 6C: 4-metilbencenosulfonato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo



15 Una solución de (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (18,0 g, 204 mmol), TEA (43 ml, 306 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (1,95 g, 20 mmol) se agitó en DCM (625 ml) a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (42,8 g, 225 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El exceso de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo se hizo reaccionar con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (26 ml, 245 mmol). Se agregó agua y la mezcla de reacción en bruto se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 41 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,08 (dtd, J = 14,29, 8,32, 8,32, 6,08 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,61 - 3,80 (m, 4 H) 5,12 (ddt, J = 5,83, 3,87, 1,62, 1,62 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,11 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 8,36 Hz, 2 H).

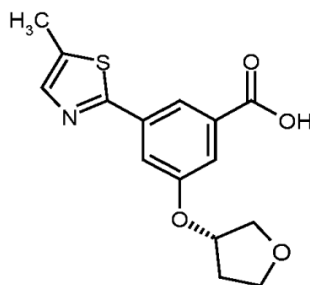
Producto intermedio 4C: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



25 El producto intermedio 3 (4,5 g, 18,2 mmol), el producto intermedio 6C (5,3 g, 21,8 mmol) y carbonato de cesio (8,9 g, 27,3 mmol) se agitaron en DMF (100 ml) a 90 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 3,9 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 3,74 - 3,82 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 6 H) 5,19 - 5,26 (m, 1 H) 7,48 (dd, J = 2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 1,27 Hz, 1 H) 8,00 (t, J = 1,39 Hz, 1 H).

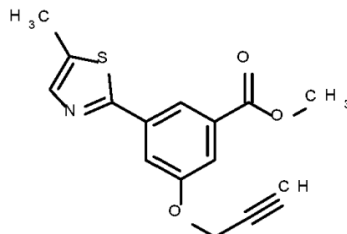
Producto intermedio 5C: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico



El producto intermedio 4C (3,9 g, 12,2 mmol) se disolvió en MeOH (200 ml). Se agregó NaOH 2 M (30,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N, la fase acuosa se extrajo con DCM y los materiales orgánicos combinados se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 2,3 g (62 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 - 2,30 (m, 1 H) 3,73 - 3,94 (m, 4 H) 5,20 (dd, J = 5,96, 4,44 Hz, 1 H) 7,46 (dd, J = 2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 2,41, 1,65 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 1,27 Hz, 1 H) 7,98 (t, J = 1,39 Hz, 1 H) 13,06 - 13,46 (m, 1 H).

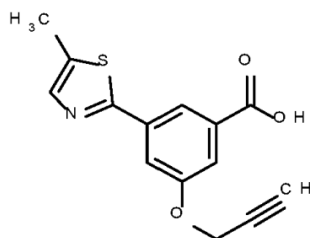
Producto intermedio 4D: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato



A una solución del producto intermedio 3 (300 mg, 1,203 mmol) en acetona (15 ml) se le agregó K_2CO_3 (831,6 mg, 6,017 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (201,1 μl , 1,805 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo reflujo, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El material en bruto se colocó en DCM y se lavó con NaOH 1 M (ac) y salmuera. La fase orgánica se evaporó a sequedad para dar un polvo de color castaño oscuro, 489 mg (>100 % de rendimiento). La purificación mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (en una columna de sílice preempaquetada de 10 g eluyendo con EtOAc/heptanos 0-100 %) dio el compuesto del título 335 mg (97 % de rendimiento) en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ^1H (250 MHz, cloroformo- d) δ [ppm] 8,16 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

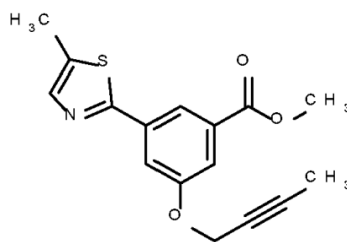
Producto intermedio 5D: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzoico



Análogamente al producto intermedio 5A, la reacción de 300 mg (0,625 mmol) del producto intermedio 4D con hidróxido de litio 1 M (0,9 ml) dio 159 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,07 - 7,94 (m, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Producto intermedio 4E: 3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

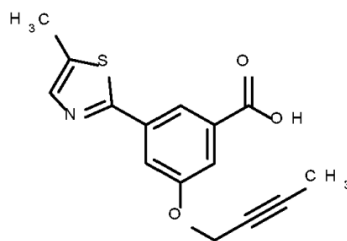


A una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 1,0 mmol) disuelto en acetona (10 ml) se le agregó K_2CO_3 (693 mg, 5,0 mmol) y 1-bromo-2-butino (175,4 μ l, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se colocó en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sobre $MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida para dar 300,9 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color castaño.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8,15 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 4,75 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,87 (t, J = 2,3 Hz, 3H).

CLEM (Analítico procedimiento A) Tr = 1,43 min, MS (IEN pos): m/z = 302 (M+H) $^+$.

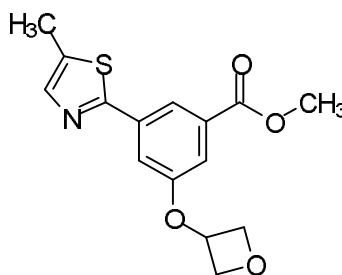
Producto intermedio 5E: ácido 3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una solución del producto intermedio 4E (300 mg, 1,00 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se le agregó LiOH 1 M (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se secó en el horno de vacío para dar 245,1 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (q, J = 1,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 2,3 Hz, 3H).

Producto intermedio 4F: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo

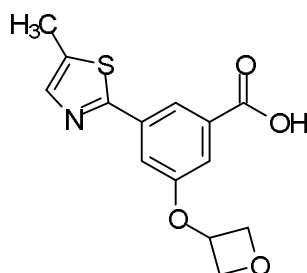


El producto intermedio 3 (300 mg, 1,2 mmol), tosilato de oxetan-3-ilo (357 mg, 1,56 mmol) y carbonato de cesio (588 mg, 1,81 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h, luego a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, lavando con EtOAc. El material filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice eluyendo con heptanos-acetato de etilo 9:1 a 2:3) para dar 163,5 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 5,07 – 4,98 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,29 min, MS (IEN pos): m/z = 309,95 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 5F: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzoico

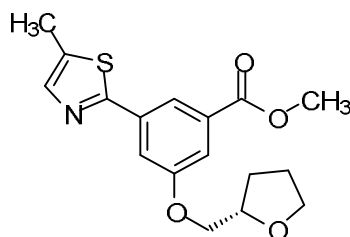


Se agitó 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (163,5 mg, 0,52 mmol) en LiOH 1 M (1 ml), THF (2 ml) y MeOH (2 ml) durante 1 h. Los materiales orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se acidificó a pH 3 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar 151,8 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,31 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,80 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,12 min, MS (IEN pos): m/z = 219,95 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4G: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo

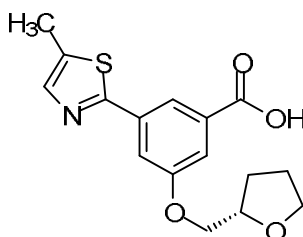


A una solución del producto intermedio 3 (500 mg, 2,0 mmol), (2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol (245 mg, 2,4 mmol) y PPh₃ (789 mg, 3,0 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó DIAD (0,6 ml, 3,0 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en heptanos 20-60 %) para dar 550 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 4H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F): Tr = 3,64 min, MS (IEN pos); m/z = 33 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5G: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico

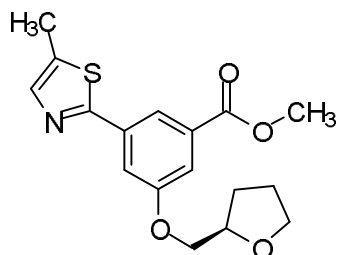


Una mezcla de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo (600 mg, 1,83 mmol) y LiOH 1 M (10 ml, 10 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 M (10 ml) a 0 °C, antes de la adición de 10 ml de tampón (pH = 6,5). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃/iPrOH (1:1, 4 x 5 ml) y la fase orgánica combinada se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 50 % y luego MeOH en DCM 10 %) para dar 520 mg (84 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 1,66 (m, 4H).

CLEM (Procedimiento analítico A): Tr = 1,22 min, MS (IEN pos); m/z = 391 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4H: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo

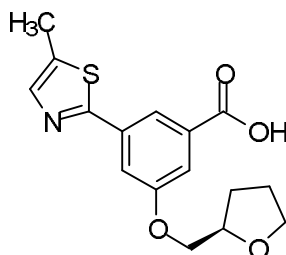


A una suspensión del producto intermedio 3 (600 mg, 2,4 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol (295 mg, 2,9 mmol) y trifenilfosfina (950 mg, 3,6 mmol). Se agregó DIAD (0,7 ml, 3,6 mmol) a ~10 °C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en THF (10 ml) y se trató nuevamente con (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol (150 mg, 1,4 mmol), trifenilfosfina (475 mg, 1,8 mmol), DIAD (0,7 ml, 3,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 12-100 % en una columna de KP-NH SiO₂ preempaquetada de 55 g) para dar 973 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 3,93 (s, 4H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,39, MS (IEN pos): m/z = 334,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5H: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxibenzoico

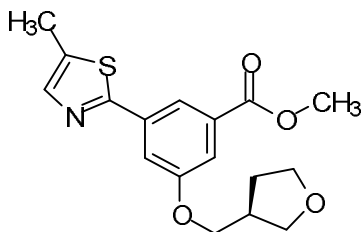


A una solución de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo (973 mg, ~45 % de pureza, 1,31 mmol) en THF (1,8 ml) y metanol (1,3 ml) se le agregó LiOH 1 M (1,84 ml, 1,84 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos, se diluyó con NaOH 1 M (13 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en el horno de vacío para dar 258 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13,27 (s, 0,5H), 8,05 – 7,91 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,24 min, MS (IEN pos): m/z = 320 (M+H)⁺.

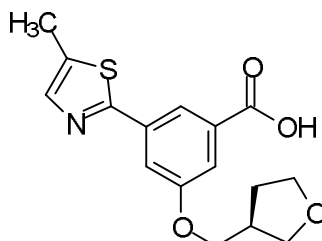
Producto intermedio 4I: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



A una suspensión del producto intermedio 3 (300 mg, 1,2 mmol), (3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetanol (185 mg, 1,8 mmol) y trifenilfosfina (475 mg, 1,8 mmol) en DCM (10 ml) se agregó DIAD (355 μl, 1,8 mmol) y la solución resultante se agitó durante el fin de semana (~65 horas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de

silíce, eluyendo con heptanos–EtOAc, 1:0 a 35:65) para dar 700 mg (91 % de rendimiento) del compuesto del título.
 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,09 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,96 – 3,88 (m, 5H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (hept, J = 6,8, 6,2 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H).

Producto intermedio 5I: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico

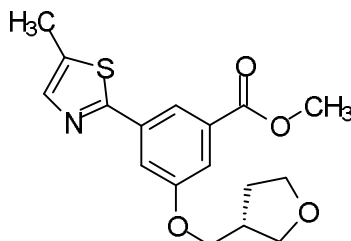


A una solución de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo (939 mg, 1,41 mmol, ~50 % de pureza) en THF (3 ml) se le agregó hidróxido de sodio acuoso 1 M (3 ml). La reacción se agitó enérgicamente durante 18 h a temperatura ambiente, se agregó una porción más de hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 ml) y la reacción se agitó enérgicamente durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (4 x 20 ml). La fase acuosa se concentró (hasta ~20 ml) y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Los materiales orgánicos en DCM y EtOAc combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron para dar 600 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,22 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 0H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 0H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,20 min, MS (IEN pos) m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4J: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metoxi]benzoato de metilo

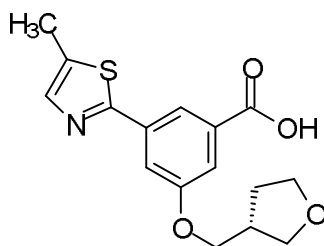


A una solución en agitación de PPh₃ (552 mg, 2,11 mmol) y DIAD (415 µl, 2,11 mmol) en THF (8 ml) se le agregó el producto intermedio 3 (350 mg, 1,40 mmol) y (3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetanol (215 mg, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se concentró al vacío. El residuo se colocó en DCM y se lavó con agua, se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso de color ámbar. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (en gel de sílice KP-NH, eluyendo con heptanos–DCM, 1:0 a 7:3) para dar 566 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,08 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 5H), 7,60 – 7,50 (m, 4H), 7,46 (td, J = 7,7, 2,8 Hz, 4H), 4,07 – 3,87 (m, 7H), 3,79 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,83 – 2,70 (m, J = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,9, 7,1 Hz, 1H), 1,36 – 1,17 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

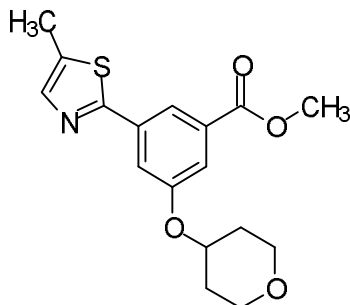
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos) m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5J: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



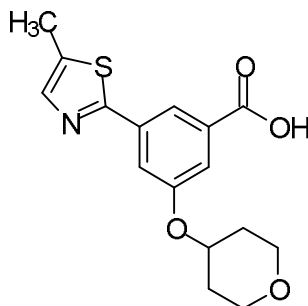
- 5 A una solución de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo (566 mg, 0,80 mmol, ~50 % de pureza) en THF (1,2 ml) y metanol (0,5 ml) se le agregó hidróxido de litio acuoso 1 M (1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 6 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 causando la precipitación de un sólido de color blanco. La filtración dio 264 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,20 min, MS (IEN pos) m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4K: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-benzoato de metilo



- 10 A una solución del producto intermedio 3 (700 mg, 2,81 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,386 ml, 3,65 mmol) y trifetilfosfina (957 mg, 3,65 mmol) en THF (10 ml) se le agregó lentamente DIAD (0,724 ml, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 571 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Las fracciones impuras de la cromatografía se purificaron nuevamente usando las mismas condiciones para dar otros 981 mg (25 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H).
- 20

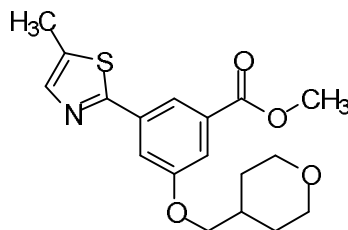
Producto intermedio 5K: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-benzoico



- 25 A una solución de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-benzoato de metilo (565 mg, 1,49 mmol) en THF/MeOH (1:1, 6 ml) se le agregó LiOH 1 M (2,24 ml, 2,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~3 con HCl 1 M, luego se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (usando un separador de fases Biotage) y se concentraron al vacío para dar 516 mg (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
- 30 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,36 – 8,21 (m, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 4,75 – 4,58 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 2H).

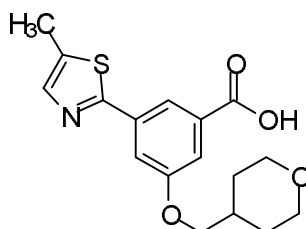
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,16 min, MS (IEN pos): m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4L: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo



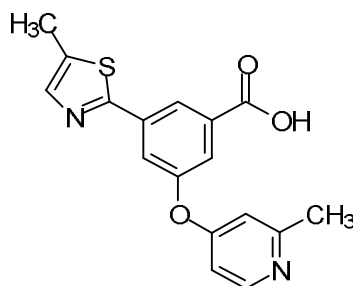
- 5 A una solución en agitación del producto intermedio 3 (250 mg, 1 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (449 mg, 2,51 mmol) en MeCN anhidro (7 ml) se le agregó dicarbonato de potasio (347 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,0 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 2,53 – 2,52 (m, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,80 – 1,75 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H).
- CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,45 min, MS (IEN pos): m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5L: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoico



- 15 A una solución de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo (1 g, 2,88 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (6 ml) se le agregó LiOH 1 M (4,3 ml) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en agua y se acidificó a pH 4 con HCl 1 M causando la formación de un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 179 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 20 El material filtrado se extrajo con IPA/cloroformo 50:50, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron para dar 302 mg (27 % de rendimiento) de un segundo lote del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,97 (s, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,42 – 1,32 (m, 2H).
- CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,24 min, MS (IEN pos): m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5M: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]benzoico



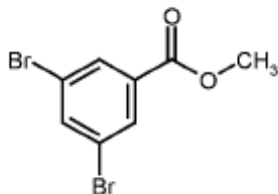
- 30 Una mezcla del producto intermedio 3 (1,0 g, 3,81 mmol), 4-fluoro-2-metilpiridina (0,63 g, 5,71 mmol) y Cs₂CO₃ (2,48 g, 7,6 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml) y se agitó durante 30 min. La solución se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 1 M. Al agregar EtOAc (40 ml) se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío para dar

722 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ [ppm] = 8,39 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 6,0, 2,5 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H).

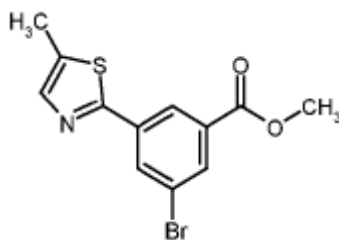
5 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,96 min, MS (IEN pos) *m/z* = 327 (M+H)⁺.

Producto intermedio 9: 3,5-dibromobenzoato de metilo



10 Una solución de ácido 3,5-dibromobenzoico (10,5 g, 37,5 mmol) y cloruro de acetilo (6,7 ml, 93,8 mmol) en metanol (212 ml) se agitó a reflujo durante 17 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 11,0 g (99 % de rendimiento).

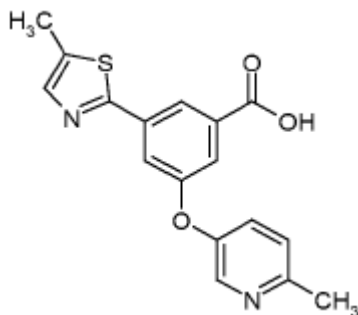
Producto intermedio 10: 3-bromo-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



15 El producto intermedio 9 (3,5 g, 11,91 mmol) y 5-metil-2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (4,62 g, 11,91 mmol) se disolvieron en DMF (105 ml). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (550 mg, 0,476 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 1,72 g (42 % de rendimiento).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,53 (d, *J* = 1,27 Hz, 3 H) 3,89 - 3,94 (m, 3 H) 7,71 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,27 (t, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 8,35 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

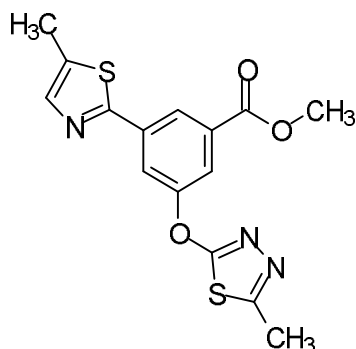
Producto intermedio 5N: ácido 3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



25 El producto intermedio 10 (1,29 g, 4,14 mmol), 5-hidroxi-2-metilpiridina (903 mg, 8,28 mmol), 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-diona (0,11 ml, 0,83 mmol), Cu(I)Cl (165 mg, 1,65 mmol) y Cs₂CO₃ (4,05 g, 12,4 mmol) en NMP (51 ml) se agitaron a 220 °C durante 20 minutos usando un microondas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 1,0 g (70 % de pureza, 52 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,31 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,31 (d, 1 H).

Producto intermedio 4O: 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

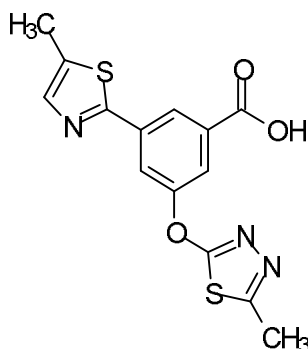


Una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 1,0 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (270 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (654 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos–EtOAc, 4:1 a 3:7). Las fracciones mixtas se purificaron nuevamente por cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con heptanos–EtOAc, 1:0 a 3:7). Las fracciones limpias de ambas purificaciones se combinaron y se concentraron para dar 204,9 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,39 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,33 min, MS (IEN pos) m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5O: ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

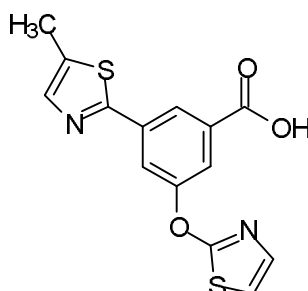


A una solución en agitación de 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (204,9 mg, 0,59 mmol) en MeOH (2,5 ml) y THF (2,5 ml) se le agregó LiOH 1 M (2,5 ml). Después de 1 h la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH ~3 para formar un precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración al vacío para dar 128,6 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,15 minutos, MS (IEN pos) m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5P: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzoico

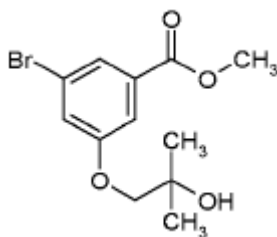


Una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 1,0 mmol), 2-bromotiazol (246,7 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (654 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se trató con LiOH 1 M (2 ml) y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 M y la solución se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 328,3 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 – 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,23 min, MS (IEN pos) *m/z* = 319 (M+H)⁺.

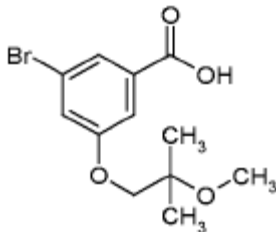
Producto intermedio 11: 3-bromo-5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 1 (1,92 g, 8,33 mmol), 2,2-dimetiloxirano (3 g, 41,5 mmol) y K₂CO₃ (2,3 g, 16,6 mmol) en DMSO (23 ml) se agitó a 100 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM. Los materiales orgánicos se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 2,1 g (87 % de rendimiento).

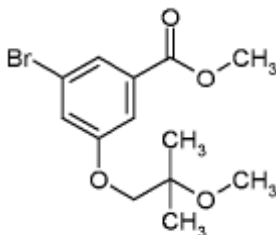
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,16 - 1,23 (m, 6 H) 3,80 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,66 (s, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,62 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

Producto intermedio 12: ácido 3-bromo-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzoico



Se agregaron 637 mg de NaH (60 %, 15,9 mmol) a una solución del producto intermedio 11 (1,92 g, 6,64 mmol) en THF (21 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de agregar yoduro de metilo (1,24 ml, 19,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,9 g, >100 % de rendimiento) que se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

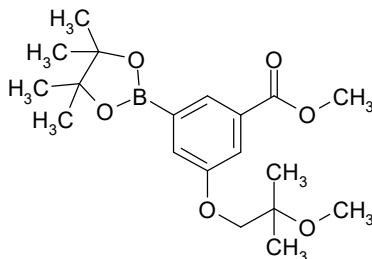
Producto intermedio 13: 3-bromo-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 12 en bruto (2,9 g) y cloruro de acetilo (1,7 ml, 23,9 mmol) en MeOH (130 ml) se agitó a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 1,66 g (79 % de rendimiento al cabo de dos pasos a partir del producto intermedio 11).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,21 (s, 6 H) 3,15 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 7,45 (dd, $J = 2,40, 1,39$ Hz, 1 H) 7,49 (t, $J = 2,15$ Hz, 1 H) 7,63 (t, $J = 1,52$ Hz, 1 H).

Producto intermedio 14Q: 3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



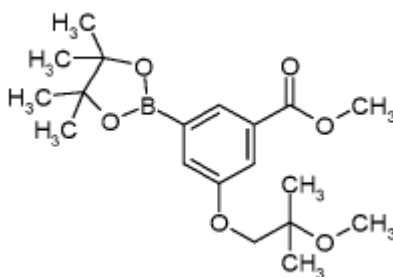
5

Una mezcla del producto intermedio 13 (1,66 g, 5,23 mmol), bis(pinacolato)diborano (3,32 g, 13,08 mmol), acetato de potasio (1,8 g, 18,3 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (383 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto restante se extrajo tres veces con DCM y se concentró al vacío nuevamente. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 1,2 g (63 % de rendimiento).

10

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,22 (s, 6 H) 1,31 (s, 12 H) 3,16 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 7,41 (d, $J = 2,07$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J = 2,64, 1,70$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H).

producto intermedio 15Q: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzoato de metilo

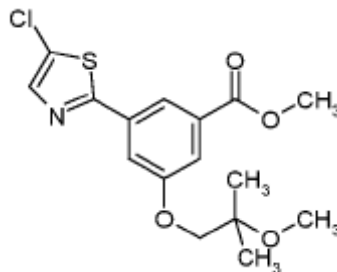


15

El producto intermedio 14Q (1,15 g, 3,16 mmol), 2-bromo-5-cloro-1,3-tiazol (752 mg, 3,79 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (347 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K_2CO_3 1 M (7,58 ml) y THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y durante otro día a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 790 mg (70 % de rendimiento).

20

Producto intermedio 15Q: ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzoico



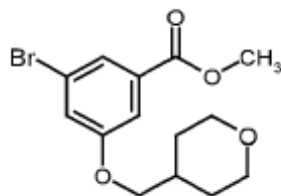
El producto intermedio 15Q (790 mg, 2,22 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml). Se agregó NaOH 2 M (5,55 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N, la fase acuosa se extrajo con DCM y los materiales orgánicos combinados se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 460 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título.

25

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,22 - 1,25 (m, 6 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 7,57 (dd, $J = 2,45, 1,32$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 13,22 - 13,43 (m, 1 H).

Producto intermedio 16: 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo

30

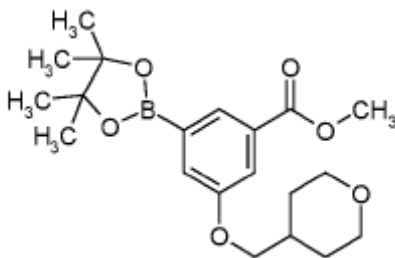


El producto intermedio 1 (5,1 g, 22,1 mmol), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (4,35 g, 24,3 mmol) y carbonato de cesio (36 g, 110 mmol) se agitaron en DMF (150 ml) a 120 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto (7,1 g) contenía el compuesto del título junto con el ácido carboxílico correspondiente.

Esta mezcla se agitó en metanol (150 ml) y cloruro de acetilo (4,23 g, 53,9 mmol) a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 6,02 g (83 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,26 - 1,39 (m, 2 H) 1,66 (dd, *J* = 12,80, 1,90 Hz, 2 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 3,29 - 3,37 (m, 2 H) 3,85 - 3,90 (m, 5 H) 3,92 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J* = 2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J* = 2,15 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

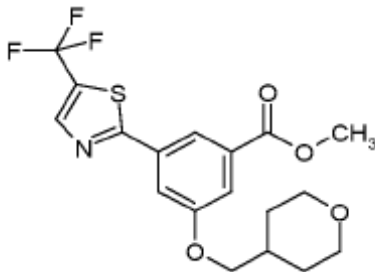
Producto intermedio 14R: 3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 16 (6,2 g, 18,8 mmol), bis(pinacolato)diborano (11,96 g, 47,1 mmol), acetato de potasio (6,47 g, 65,9 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,38 g, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 9,2 g (rendimiento cuantitativo).

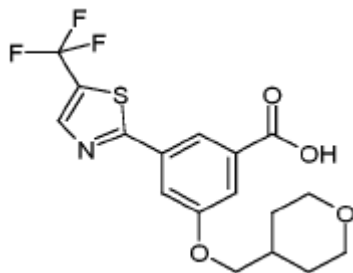
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 - 1,41 (m, 14 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 3,33 (d, *J* = 1,52 Hz, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 7 H) 7,38 (dd, *J* = 2,79, 0,76 Hz, 1 H) 7,53 - 7,55 (m, 1 H) 7,83 - 7,85 (m, 1 H).

Producto intermedio 15R: 3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de metilo



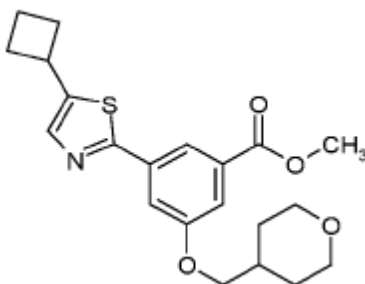
El producto intermedio 14R (717 mg, 1,9 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol (531 mg, 2,29 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (209 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (4,5 ml) y THF (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 90 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título en una mezcla con ácido bórico sin reaccionar (300 mg).

Producto intermedio 5R: ácido 3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico



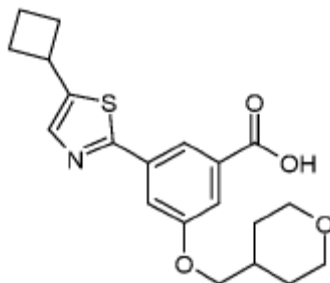
- 5 El producto intermedio 15R (300 mg, 0,75 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml). Se agregó NaOH 2 M (1,87 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con HCl 2 N, la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y los materiales orgánicos combinados se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 230 mg del compuesto del título en bruto (55 % de pureza según CLEM), que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 15S: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo



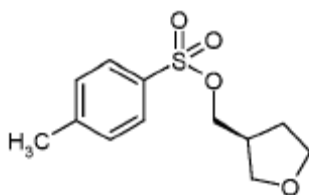
- 10 El producto intermedio 14R (667 mg, 1,77 mmol), 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (369 mg, 2,13 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (194 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (4,25 ml) y THF (28 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 180 mg (26 % de rendimiento).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,33 - 1,43 (m, 2 H) 1,70 (dd, *J* = 12,67, 1,77 Hz, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,15 (td, *J* = 9,00, 2,53 Hz, 2 H) 2,40 - 2,46 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,86 - 3,91 (m, 5 H) 3,97 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 7,49 (dd, *J* = 2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

- 20 **Producto intermedio 5S:** ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoico



- El producto intermedio 15S (180 mg, 0,46 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml). Se agregó NaOH 2 M (1,16 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con HCl 2 N y el material sólido precipitado se filtró para dar 160 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,27 - 1,44 (m, 2 H) 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,45 (m, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,81 (s, 1 H) 3,88 (dd, *J* = 11,37, 2,78 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H) 7,48 (dd, *J* = 2,40, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J* = 2,40, 1,64 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 13,17 - 13,32 (m, 1 H).

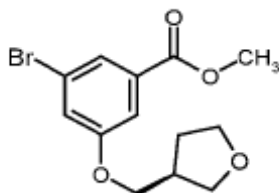
Producto intermedio 17A: 4-metilbencenosulfonato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetilo



Una solución de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetanol (3,0 g, 29,4 mmol), TEA (6,1 ml, 44 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (281 mg, 2,9 mmol) se agitó en DCM (90 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (6,16 g, 32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (3,8 ml, 35 mmol) y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 6,45 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título.

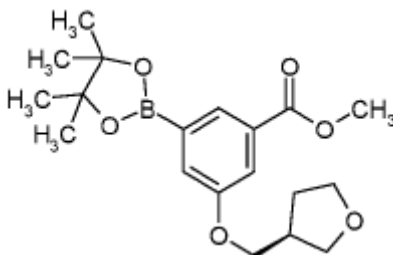
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,45 (td, *J* = 13,09, 6,97 Hz, 1 H) 1,79 - 1,96 (m, 1 H) 1,83 - 1,83 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 3,48 - 3,68 (m, 3 H) 3,88 - 4,01 (m, 2 H) 7,49 (d, *J* = 7,91 Hz, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H).

Producto intermedio 18: 3-bromo-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



El producto intermedio 1 (4,85 g, 21 mmol), el producto intermedio 17A (6,45 g, 25,2 mmol) y carbonato de cesio (10,2 g, 31,5 mmol) se agitaron en DMF (81 ml) a 50 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (7,47 g) que se usó la etapa siguiente sin más purificación.

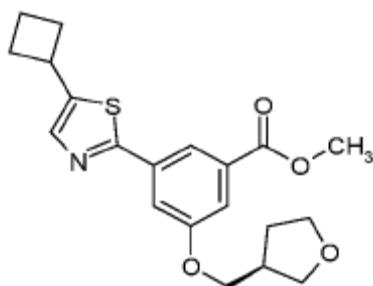
Producto intermedio 14T: 3-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



El producto intermedio 18 (7,47 g, 23,7 mmol), bis(pinacolato)diborano (15,05 g, 59,3 mmol), acetato de potasio (8,14 g, 83 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,73 g, 2,37 mmol) en 1,4-dioxano (91 ml) se agitaron a 90 °C durante 80 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto restante se extrajo con DCM, se lavó con agua y la fase orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 9,3 g (rendimiento cuantitativo).

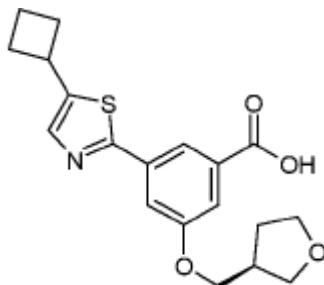
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,31 (s, 12 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 3,54 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H) 3,66 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (dd, *J* = 19,07, 7,20 Hz, 2 H) 7,39 (dd, *J* = 2,78, 0,76 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 2,65, 1,64 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H).

Producto intermedio 15T: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



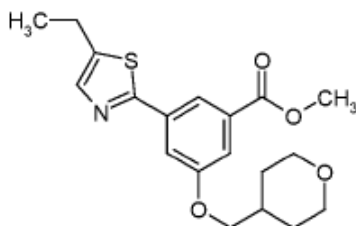
5 El producto intermedio 14T (1 g, 2,76 mmol), 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (623 mg, 3,59 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (338 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (6,63 ml) y THF (45 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 770 mg (75 % de rendimiento).

Producto intermedio 5T: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



10 El producto intermedio 15T (770 mg, 2,06 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y THF (20 ml). Se agregó NaOH 2 M (4,12 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó agua y la fase acuosa se ajustó a pH 2 con HCl 2 N, se extrajo con EE y los materiales orgánicos se concentraron a presión reducida para dar 765 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

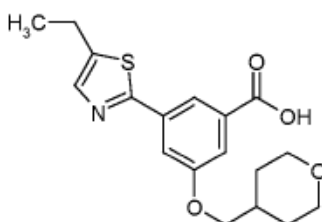
Producto intermedio 15U: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo



15 El producto intermedio 14R (1,05 g, 2,79 mmol), 2-cloro-5-etil-1,3-tiazol (495 mg, 3,34 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (306 mg, 0,42 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (6,6 ml) y THF (42 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 90 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 450 mg (44 % de rendimiento).

20

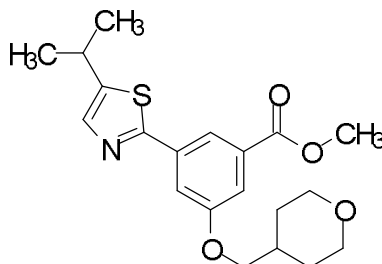
Producto intermedio 5U: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoico



El producto intermedio 15U (450 mg, 1,25 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml). Se agregó NaOH 2 M (3,1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con HCl 2 N, la mezcla se extrajo tres veces con EE y los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 50 mg (12 % de rendimiento) del compuesto del título.

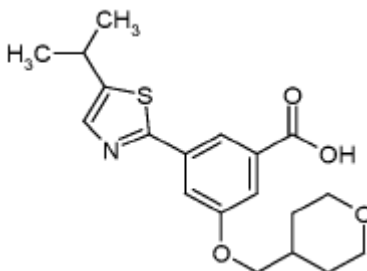
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,90 (d, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 3,95 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H).

Producto intermedio 15V: 3-(5-isopropil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoato de metilo



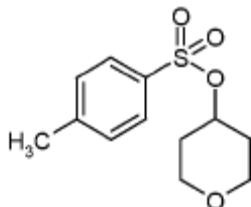
El producto intermedio 14R (716 mg, 1,90 mmol), 2-cloro-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (370 mg, 2,28 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (233 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (4,6 ml) y THF (28 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 90 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 330 mg (46 % de rendimiento).

Producto intermedio 5V: ácido 3-(5-isopropil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzoico



El producto intermedio 15V (330 mg, 0,88 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml). Se agregó NaOH 2 M (2,2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con HCl 2 N, la mezcla se extrajo tres veces con EE y los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 140 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

Producto intermedio 17B: 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo

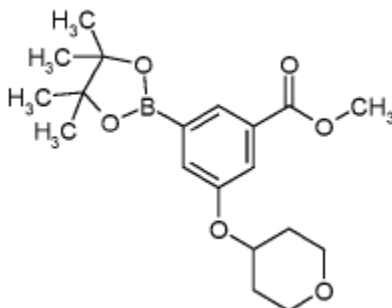


Una solución de tetrahydro-2H-piran-4-ol (25,0 g, 245 mmol), TEA (51 ml, 367 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (2,34 g, 24,5 mmol) se agitó en DCM (750 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (51,3 g, 269 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (31,6 ml, 294 mmol) y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 58,5 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 1,74 (dq, *J* = 13,04, 3,65 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 3,39 (ddd,

$J = 11,75, 8,97, 3,03$ Hz, 2 H) 3,71 (dt, $J = 11,81, 4,71$ Hz, 2 H) 4,69 (tt, $J = 8,65, 4,23$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H) 7,81 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H).

Producto intermedio 14W: 3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



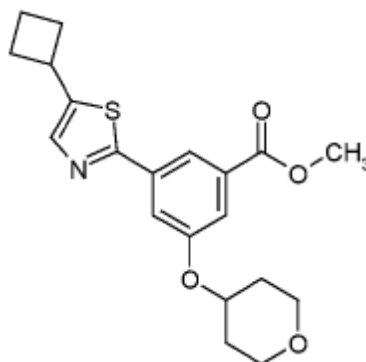
5

El producto intermedio 24 (0,85 g, 2,7 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,71 g, 6,74 mmol), acetato de potasio (0,93 g, 9,44 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,20 g, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitaron a 80 °C hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto restante se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 1,06 g (rendimiento cuantitativo).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,27 - 1,33 (m, 12 H) 1,60 (s, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,78 - 3,87 (m, 5 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 7,42 (dd, $J = 2,76, 0,75$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J = 2,51, 1,51$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,86 (m, 1 H).

Producto intermedio 15W: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzoato de metilo



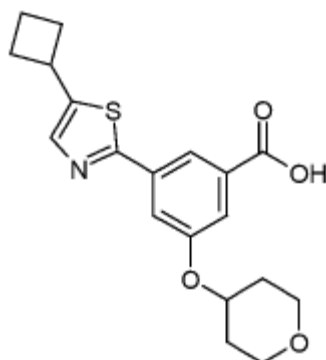
El producto intermedio 14W (500 mg, 1,38 mmol), 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (288 mg, 1,66 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (3,3 ml) y THF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 320 mg (62 % de rendimiento).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 1,91 (s. a., 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 3 H) 2,12 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (dt, $J = 8,27, 3,19$ Hz, 2 H) 3,53 (ddd, $J = 11,68, 9,03, 3,03$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 6 H) 4,79 (s, 1 H) 7,53 (dd, $J = 2,40, 1,39$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 8,00 (t, $J = 1,52$ Hz, 1 H).

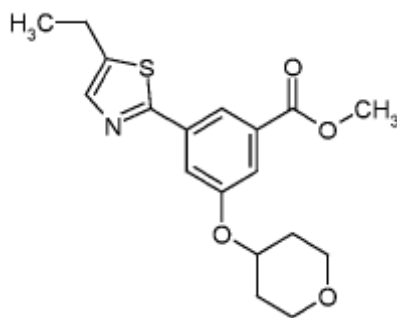
25

Producto intermedio 5W: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzoico



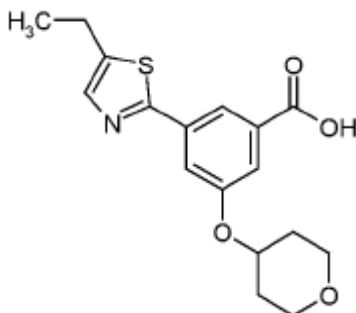
El producto intermedio 15W (320 mg, 0,86 mmol) se disolvió en MeOH. Se agregó NaOH 2 M (2,1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se ajustó a pH 2 con HCl 2 N, se extrajo con EE y se concentró a presión reducida para dar 114 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 15X: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzoato de metilo



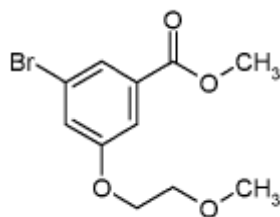
El producto intermedio 14W (500 mg, 1,38 mmol), 2-cloro-5-etil-1,3-tiazol (245 mg, 1,66 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (3,3 ml) y THF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los materiales orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 320 mg (62 % de rendimiento).

Producto intermedio 5X: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzoico



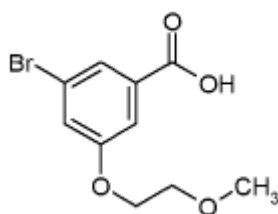
El producto intermedio 15X (450 mg, 1,29 mmol) se disolvió en MeOH. Se agregó NaOH 2 M (2,59 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se ajustó a pH 2 con HCl 2 N, se extrajo con EE y se concentró a presión reducida para dar 251 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 15Y: 3-bromo-5-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 1 (300 g, 1,3 mol), 2-bromoetilmetiléter (330 g, 2,37 mol), K₂CO₃ (330 g, 2,39 mol) y NaI (2 g) en acetonitrilo (2500 ml) se sometió a reflujo durante 12 h. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con acetonitrilo (1000 ml) y el filtrado combinado se evaporó a presión reducida para dar un aceite oscuro. Se agregó éter de petróleo (2500 ml) y la solución formada se filtró a través de una capa de óxido de aluminio. El material filtrado se evaporó a presión reducida para dar 250,3 g del compuesto del título (67 % de rendimiento).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 3,30 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,14 - 4,24 (m, 2 H) 7,43 (dd, *J* = 2,45, 1,32 Hz, 1 H) 7,48 (t, *J* = 2,17 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J* = 1,51 Hz, 1 H).

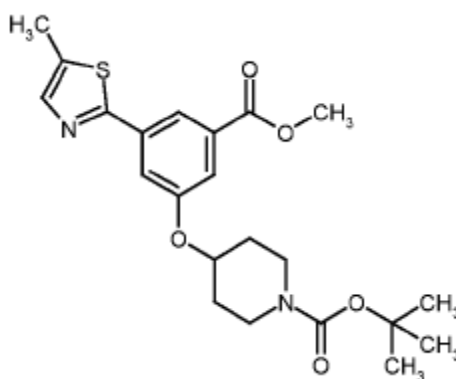
Producto intermedio 5Y: ácido 3-bromo-5-(2-metoxietoxi)benzoico



El producto intermedio 15Y (5,0 g, 17,3 mmol) se disolvió en MeOH (52 ml). Se agregó NaOH 2 M (17,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3 con HCl 1 N, se extrajo con EE, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 5,12 g (>100 %) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 3,30 (s, 3 H) 3,65 (dd, *J* = 5,27, 3,58 Hz, 2 H) 4,18 (dd, *J* = 5,27, 3,58 Hz, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,61 (t, *J* = 1,51 Hz, 1 H) 13,26 - 13,53 (m, 1 H).

Producto intermedio 19Z: 4-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

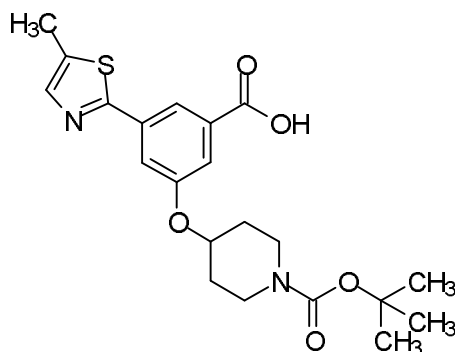


El producto intermedio 3 (500 mg, 2,0 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (807 mg, 4,0 mmol) y trifenilfosfina (2104 mg, 8,0 mmol) se combinaron en THF y se enfriaron a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó DIAD (0,788 ml, 4,0 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera (5 ml) y solución de cloruro de amonio (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (en una columna de SiO₂ preempaquetada de 50 g, eluyendo con EtOAc en heptano 0-100 %) dio 1000 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] = 8,08 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,62 (tt, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 3,47 - 3,31 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,55 (m, 5H), 1,48 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,65 min, MS (IEN pos): *m/z* = 433 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5Z: ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

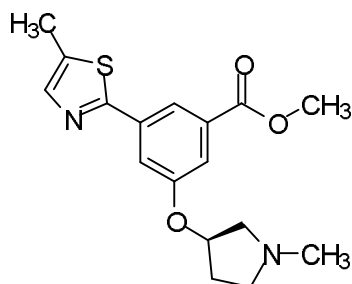


A una solución de 4-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 1,85 mmol) en THF (2,5 ml) se le agregó LiOH 1 M (2,7 ml) y la solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y la fase acuosa se acidificó a pH ~4 con HCl 1 M.

5 El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se evaporó para dar 682 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,48 min, MS (IEN pos): m/z = 419 (M+H)⁺.

Producto intermedio 19AA: 3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

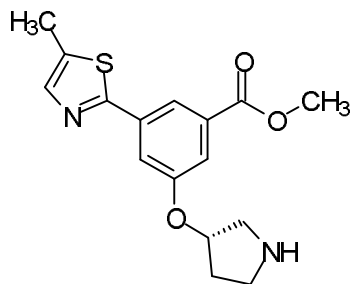


10 A una solución del producto intermedio 3 (150 mg, 0,60 mmol), (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol (121 mg, 1,20 mmol) y trifenilfosfina (631 mg, 2,41 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le agregó DIAD (236 µl, 1,20 mmol) por goteo. La solución se agitó durante otros 5 minutos a 0 °C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DCM y se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado, se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (en una columna de KP-NH preempaquetada, eluyendo con heptano-acetona 5:1 a 1:4) para dar 143 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite

15 traslúcido.
RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,10 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,95 – 2,76 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 (s, 5H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 1H).

20 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,93 min, MS (IEN pos) m/z = 534 (M+H)⁺.

Producto intermedio 19AB: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]benzoato de metilo



25 A una solución en agitación a 0 °C del producto intermedio 3 (150 mg, 0,60 mmol), (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (225 mg, 1,20 mmol) y trifenilfosfina (63 mg, 2,40 mmol) en THF (3 ml) se le agregó DIAD (236 µl, 1,20 mmol) por goteo. La solución se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DCM y se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado, se secó (sobre Mg₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo.

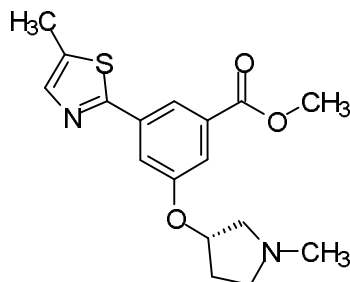
La purificación mediante cromatografía Biotage Isolera™ (cartucho preempacado de 10 g, eluyendo con heptano-EtOAc, 15:3 a 0:1) para dar un aceite incoloro (620 mg). El aceite se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DCM (1 ml) y se agitó durante 15 minutos en bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se recogió y se secó

(sobre MgSO_4) y se concentró al vacío para dar 400 mg (34 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,10 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 12H), 1,25 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,96, MS (IEN pos) m/z = 319 (M+H) $^+$.

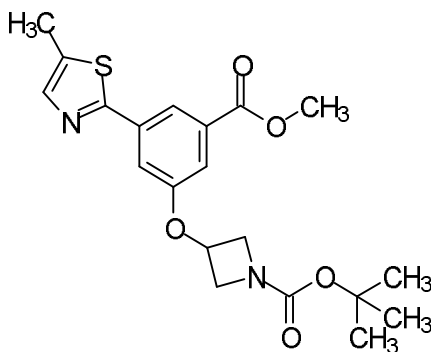
Producto intermedio 20: 3-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



Se combinó 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]benzoato de metilo (420 mg, 0,40 mmol), formaldehído (solución en agua 37 %, 59 μl , 0,79 mmol) y ácido fórmico (59 μl , 1,58 mmol) en THF y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (sobre MgSO_4) y se concentró al vacío para dar 65 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 6H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,93 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,51 – 2,36 (m, 5H), 2,10 – 2,00 (m, 2H).

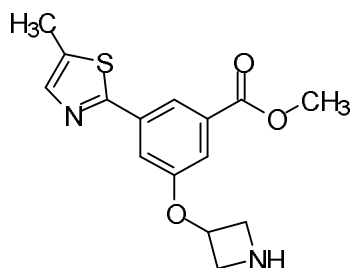
Producto intermedio 21: 3-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El producto intermedio 3 (300 mg, 1,20 mmol), 3-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (511 mg, 1,80 mmol) y carbonato de cesio (780 mg, 2,39 mmol) se combinaron en dimetilformamida seca (3 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción a temperatura ambiente se vertió sobre salmuera (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó (sobre MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano-*terc*butilmetiléter, 3:1 a 0:1) para dar 440 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro que cristalizó al dejarse en reposo.

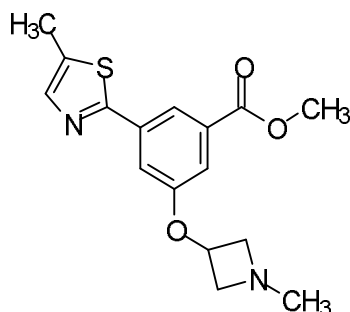
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,45 (s, 9H), 2,52 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (dd, 2H), 4,36 (dd, 2H), 5,00 (tt, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 2H), 8,12 (t, 1H).

Producto intermedio 22: 3-(azetidin-3-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



Se agitó 3-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 0,98 mmol) en HCl en dioxano 4 M (2,5 ml) durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el sólido resultante se disolvió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM/metanol (9:1, 2 x 25 ml). La fase orgánica se secó (sobre MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar 259 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título.

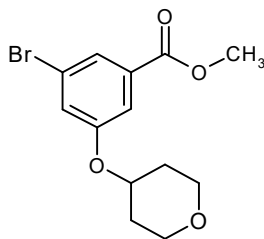
Producto intermedio 23: 3-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



A una solución de 3-(azetidín-3-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (255 mg, 0,84 mmol) en DCE (0,5 ml) se le agregó formaldehído (solución acuosa al 37 %, 1 ml) y ácido acético (0,048 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (213 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se basificó hasta pH 9 con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM para dar 80 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,53 (d, 3H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 3,83 – 3,90 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,92 (p, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 2H), 8,04 (t, 1H).

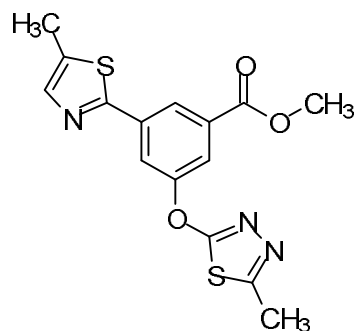
Producto intermedio 24: 3-bromo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzoato de metilo



El producto intermedio 1 (1,5 g, 6,49 mmol), el producto intermedio 17B (2,5 g, 9,74 mmol) y carbonato de cesio (3,17 g, 9,74 mmol) se agitaron en DMF (25 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 0,85 g (42 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,59 (s, 2 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,80 - 3,86 (m, 5 H) 4,65 - 4,81 (m, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,52 - 7,54 (m, 1 H) 7,62 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

Producto intermedio 4AC: 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

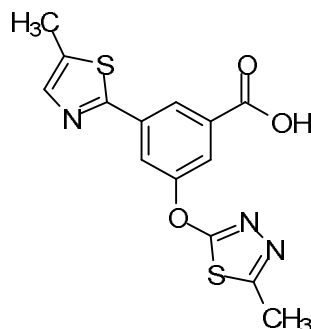


Una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 1,0 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (270 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (654 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 4:1 a 1:4) para dar 226,6 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,39 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,23 min, MS (IEN pos): m/z = 347,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AC: ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

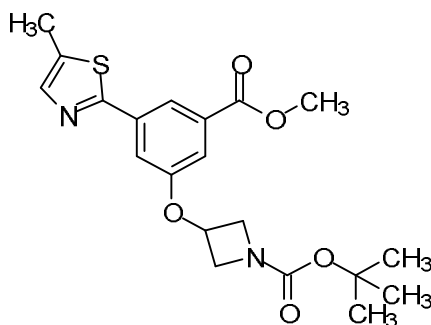


El producto intermedio 4AC (226 mg, 0,65 mmol) se agitó en MeOH (2,5 ml), THF (2,5 ml) y LiOH 1 M (2,5 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH ~3 y el precipitado formado se recogió mediante filtración al vacío para dar 198,6 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,30 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,08 min, MS (IEN pos): m/z = 333,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4AD: 3-[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



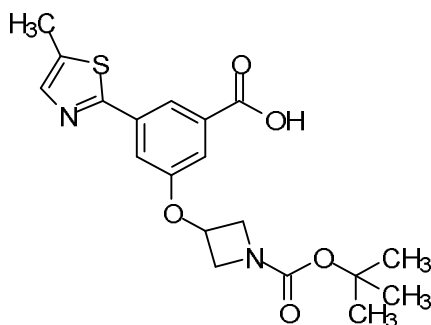
El producto intermedio 3 (300 mg, 1,20 mmol), 3-[[4-metilfenil)sulfonyl]oxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (443 mg, 1,56 mmol) y carbonato de cesio (784 mg, 2,04 mmol) se combinaron en MeCN (5 ml) y se calentaron a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se

filtró antes de concentrarse a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 3:2) para dar 303,7 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

5 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 10,0, 6,6 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 405,05 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AD: ácido 3-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

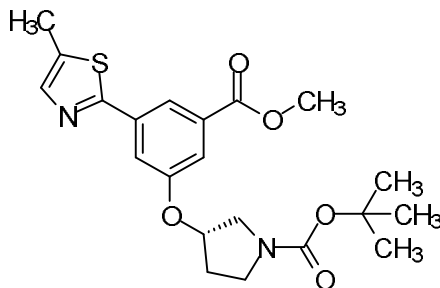


10 El producto intermedio 4AD (303 mg, 0,68 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). Se le agregó LiOH 1 M (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH/THF y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y la solución se extrajo con DCM (3 x 5 ml) para dar 205,6 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,28 (s, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,57 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (ddd, J = 10,4, 6,3, 4,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 6,5 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 9,8, 4,0 Hz, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,19 min, MS (IEN pos): m/z = 391,00 (M+H)⁺.

20 **Producto intermedio 4AE:** (3S)-3-[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

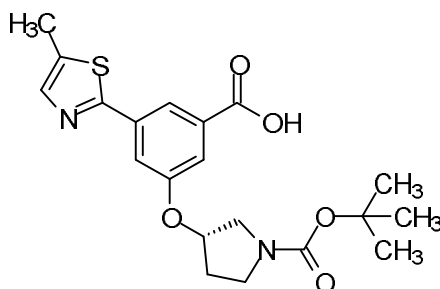


A una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 1,0 mmol), (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (375 mg, 2 mmol) y trifetilfosfina (1,05 g, 4 mmol) en THF (5 ml) enfriada a 0 °C se le agregó DIAD (394 µl, 2 mmol) por goteo. La solución se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 25 otras 72 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 20:1 a 2:3) para dar 745 mg (88 % de rendimiento, 50 % de pureza) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

30 CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 419,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AE: ácido 3-[(3S)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-5-(5-metiltiazol-2-il)benzoico

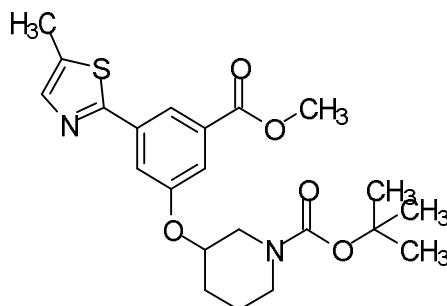


A una solución del producto intermedio 4AE (745 mg, 50 % de pureza, 0,89 mmol) disuelto en THF (2 ml) y MeOH (5 ml) se agregó LiOH 1 M (2,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH/THF y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M luego se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 296,3 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,99 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,51 (dd, J = 39,9, 10,7 Hz, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,21 min, MS (IEN pos): m/z = 405,10 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4AF: 3-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

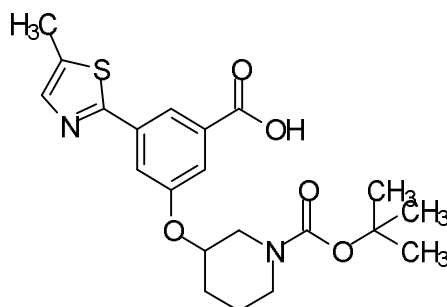


El producto intermedio 3 (1,3 g, 3,65 mmol, 70 % de pureza), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,47 g, 7,3 mmol) y trifetilfosfina (3,8 g, 14,6 mmol) se combinaron en THF (10 ml) y se enfriaron a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó DIAD (1,43 ml, 7,3 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se recogió en DCM (20 ml) luego se lavó con salmuera (10 ml) y cloruro de amonio (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 0:1) para dar 209 mg (15 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,10 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,59 – 3,25 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 1,72 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,60 min, m/z = 433 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AF: ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

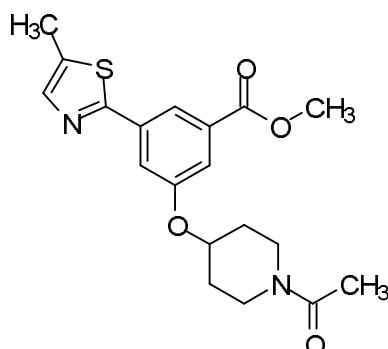


A una solución del producto intermedio 4AF (367 mg, 0,76 mmol, 90 % de pureza) en THF (2 ml) se le agregó LiOH 1 M (1,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó en agua (~1 ml) y se basificó hasta pH 4 con HCl 1 M para precipitar un sólido de

color blanco que se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una goma incolora que se secó por congelamiento para dar 264 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,39, MS (IEN pos) m/z = 419 (M+H)⁺.

5 **Producto intermedio 4AG:** 3-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

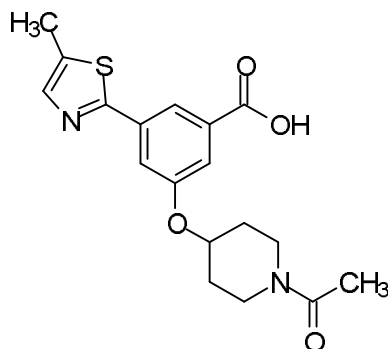


A una solución del producto intermedio 3 (200 mg, 0,80 mmol), 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona (126 mg, 0,88 mmol) y trifenilfosfina (630 mg, 2,40 mmol) en THF (2 ml) enfriada a 0 °C se le agregó DIAD (0,3 ml, 1,53 mmol) por goteo. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El análisis por CLEM mostró una conversión completa al producto deseado por lo que la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con NH_4Cl (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:4 a 0:1 seguido por EtOAc–MeOH, 1:0 a 20:3) para dar 182 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ^1H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,08 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,69 (tt, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 3,52 – 3,34 (m, 1H), 2,52 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 – 1,79 (m, 4H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,28 min, MS (IEN pos): m/z = 375,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AG: ácido 3-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

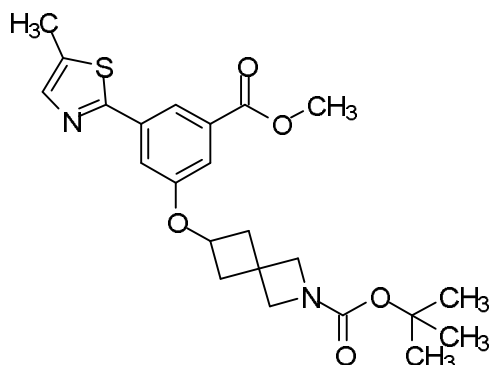


A una solución del producto intermedio 4AG (182 mg, 0,44 mmol, 90 % de pureza) en THF (1 ml) se le agregó solución de LiOH 1 M (0,65 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó en agua (4 ml), se acidificó hasta pH 4 con solución de HCl 1 M luego se extrajo con IPA/cloroformo 1:1 (2 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 120 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 7,96 (t, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento Analítico A) Tr = 1,13 min, MS (IEN pos) m/z = 361 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4AH: 6-[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo

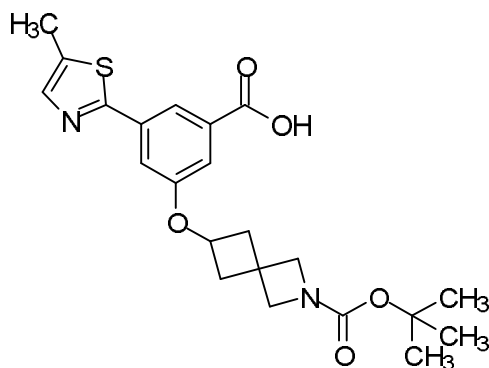


Una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 0,702 mmol, 70 % de pureza), 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (225 mg, 1,06 mmol) y trifenilfosfina (735 mg, 2,80 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se agregó DIAD (0,2 ml, 1,07 mmol) por goteo. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El análisis por CLEM (Procedimiento analítico A) mostró aprox. 50 % de conversión al producto. Se agregó otra porción de DIAD (0,1 ml, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 24 h. El análisis por CLEM (Procedimiento analítico A) aún mostró una conversión incompleta por lo que se agregó otra porción de 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,19 mmol) y DIAD (0,1 ml, 0,54 mmol) y se agitó durante otras 16 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con heptano para precipitar óxido de trifenilfosfina que se eliminó mediante filtración. El residuo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 4:1 a 2:3) para dar 250 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 4,69 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,93 (d, J = 3,7 Hz, 5H), 2,81 – 2,73 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 – 2,32 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,64 min, MS (IEN pos) 445 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AH: ácido 3-[[2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azaespiro[3.3]hept-6-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

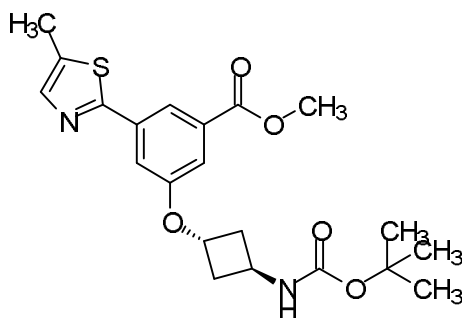


A una solución del producto intermedio 4AH (250 mg, 0,534 mmol, 95 % de pureza) en THF (1 ml) se le agregó solución de LiOH 1 M (0,8 ml) y la solución resultante se agitó durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó en agua (1 ml) y se acidificó a pH 5 con HCl 1 M para precipitar un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración para dar 160 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 7,96 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 2H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

CLEM (MS17, 2 min) Tr = 1,42 min, MS (IEN pos) m/z = 431 (M+H)⁺.

Producto intermedio 47: 3-({trans-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}oxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

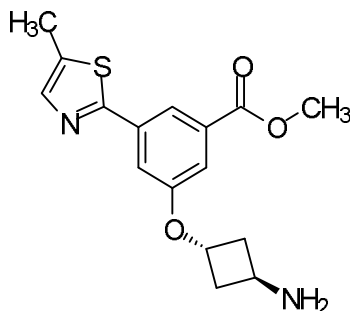


El producto intermedio 3 (500 mg, 2,00 mmol), *cis*-3-hidroxociclobutilcarbamato de *terc*-butilo (488,2 mg, 2,6 mmol) y trifenilfosfina (2104 mg, 8,0 mmol) se combinaron en THF (10 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se agregó DIAD (0,79 ml, 4,0 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 96 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 9:1 a 3:7) para dar 1,6 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] 8,09 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,53 min, MS (IEN pos): *m/z* = 419,05 (M+H)⁺.

Producto intermedio 48: 3-[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

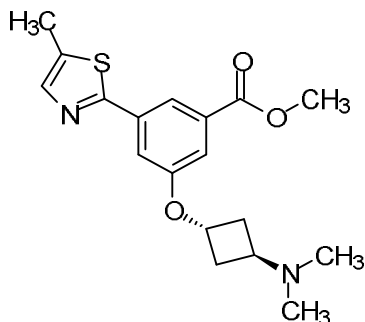


El producto intermedio 47 (1,6 g, 39 % de pureza, 1,5 mmol) se agitó en ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol) y DCM (10 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (15 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). La fase acuosa se basificó hasta pH 8 con solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en metanol sobre un cartucho SCX-2 prelavado, que se lavó con más metanol, seguido por NH₃ en MeOH 2 M para eluir el producto. El material se purificó de nuevo por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:3 a 0:1) para dar 477 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] 8,09 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (tt, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,48 (ddt, *J* = 10,8, 7,2, 3,4 Hz, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,95 min, MS (IEN pos): *m/z* = 319,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 49: 3-[[*trans*-3-(dimetilamino)ciclobutil]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

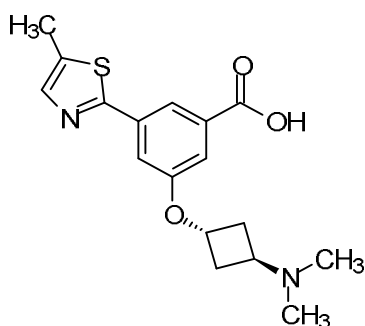


El producto intermedio 48 (477 mg, 80 % de pureza, 1,19 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se agregó formaldehído (133 μ l, 4,79 mmol) seguido por STAB (762 mg, 3,60 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM (Procedimiento analítico A) mostró una conversión incompleta, por lo que la reacción se trató nuevamente con formaldehído (133 μ l, 4,79 mmol) seguido por STAB (762 mg, 3,60 mmol) y se agitó durante otras 4 h. El análisis por CLEM (Procedimiento analítico A) aún mostró una conversión incompleta, por lo que la reacción se trató nuevamente con formaldehído (266 μ l, 9,58 mmol) seguido por STAB (1,53 g, 7,2 mmol) y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en NaHCO₃ saturado (30 ml) y la solución se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 477,7 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,87 (tt, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,48 – 2,30 (m, 4H), 2,18 (s, 7H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,00 min, MS (IEN pos): m/z = 347,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AI: ácido 3-[[trans-3-(dimetilamino)ciclobutil]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

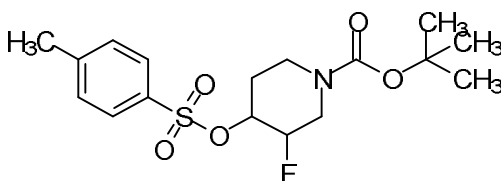


El producto intermedio 49 (477 mg, 80 % de pureza, 1,1 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). Se agregó LiOH 1 M (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH/THF y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M y la solución se extrajo con IPA/cloroformo 1:1 (3 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó por congelamiento a partir de acetonitrilo/agua para dar 230 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 2,88 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). grupo metil tiazol oscurecido por el disolvente.

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,92 min, MS (IEN pos): m/z = 333,0 (M+H)⁺.

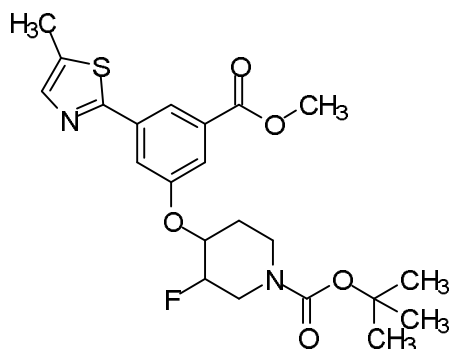
Producto intermedio 6AJ: 3-fluoro-4-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de 2 isómeros trans



Se agitó 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 3,42 mmol), trimetilamina (0,72 ml, 5,13 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (33 mg, 0,34 mmol) en DCM (15 ml). Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (815 mg, 4,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por CCF (EtOAc en heptano al 50 %) mostró una reacción completa, por lo que la mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (225 μ l, 2,05 mmol) para consumir el TsCl sin reaccionar. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (2 x 5 ml) antes de secarse sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 10:1 a 1:1) para dar 606,1 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 48,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 52,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

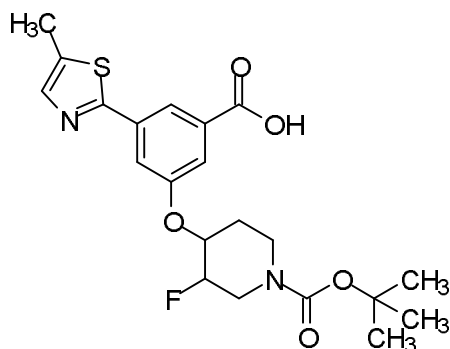
Producto intermedio 4AJ: 3-fluoro-4-[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de 2 isómeros trans



El producto intermedio 3 (426 mg, 73 % de pureza, 1,25 mmol), el producto intermedio 6AJ (606 mg, 1,62 mmol) y carbonato de cesio (610 mg, 1,87 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 120 °C en el microondas durante 3 x 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite® antes de concentrarse a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 2:3) para dar 387,6 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,72 – 4,52 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 – 3,77 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,41 min, MS (IEN pos): m/z = 451,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AJ: ácido 3-[-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de estereoisómeros

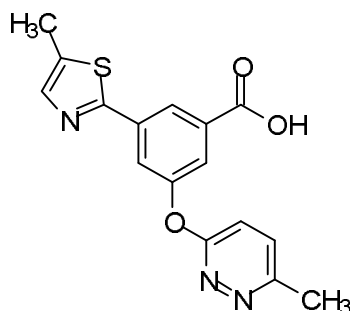


El producto intermedio 4AJ (387 mg, 83 % de pureza, 0,71 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). Se agregó LiOH 1 M (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH/THF y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 2:3) para dar 105,2 mg (34 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,27 – 8,21 (m, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 58,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,16 min, MS (IEN pos): m/z = 437,15 (M+H)⁺.

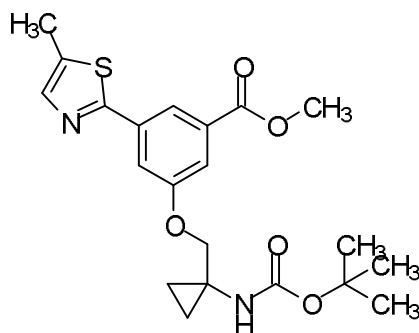
Producto intermedio 5AK: ácido 3-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



Una solución del producto intermedio 3 (130 mg, 0,52 mmol), 3-bromo-6-metil-piridazina (135 mg, 0,78 mmol) y carbonato de cesio (340 mg, 1,04 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 min, luego durante otros 20 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en metanol (5 ml) y se trató con LiOH 1 M (2,5 ml). Después de 1,5 h, la reacción se concentró para eliminar los materiales orgánicos, antes de eluirse con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 4 con HCl 2 M, luego se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 143 mg (73 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

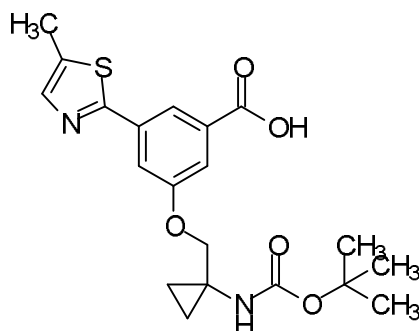
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,01 min, MS (IEN pos): m/z = 328,05 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4AY: 3-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



El producto intermedio 3 (400 mg, 1,6 mmol), [1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo (390,5 mg, 2,01 mmol) y trifenilfosfina (1683 mg, 6,4 mmol) se combinaron en THF (10 ml) y se enfriaron a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó DIAD (0,63 ml, 3,2 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de dejarse calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 96 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:0 a 1:1). Una segunda purificación por cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con heptano-EtOAc, 20:3) dio 208,9 mg (23 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,47 min, MS (IEN pos): m/z = 419 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5AY: ácido 3-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

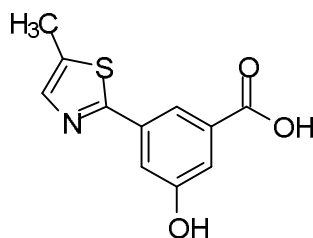


El producto intermedio 4AY (208,9 mg, 0,369 mmol) se agitó en metanol (5 ml) y LiOH 1 M (2,5 ml) durante 1 h. Los

materiales orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2 M, antes de extraer con DCM (2 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 48,1 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,20 (s, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (d, J = 19,3 Hz, 4H).
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,31 min, MS (IEN pos): m/z = 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

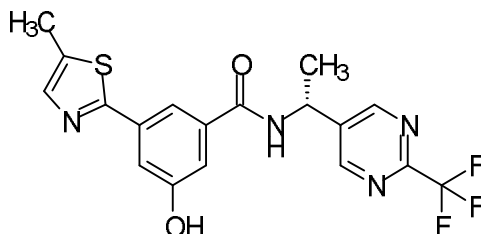
Producto intermedio 30: ácido 3-hidroxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



- 10 A una solución del producto intermedio 3 (500 mg, 2,0 mmol) disuelto en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le agregó LiOH 2 M (2,5 ml, 5 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió luego se concentró para eliminar el MeOH/THF y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se secó en el horno de vacío para dar 281,1 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.
- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 14,89 (s, 1H), 12,60 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 12,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 12,27 – 12,22 (m, 1H), 12,14 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H).

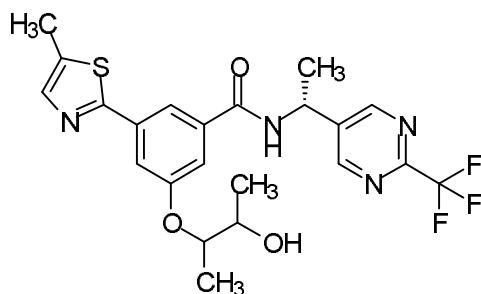
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 235,95 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 32: 3-Hidroxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida



- 20 El producto intermedio 30 (486 mg, 1,86 mmol), el producto intermedio VI (465,5 mg, 2,05 mmol) y DIPEA (1,30 ml, 7,44 mmol) se combinaron en DMF (10 ml) y se agregó HATU (848,3 mg, 2,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción en bruto se detuvo mediante la adición de agua (~15 ml). La emulsión resultante se evaporó para dar un aceite fluido. Se agregó agua (~15 ml) y el precipitado resultante se separó mediante filtración y se lavó con una alícuota más de agua, luego se dejó secar al aire para dar 660 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.
- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10,05 (s, 1H), 9,13 – 9,09 (m, 3H), 7,79 (t, J = 1,4, 1H), 7,62 (d, J = 1,2, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,1, 3H).
CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,87 min, MS (IEN pos): m/z = 409,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 63: 3-Hidroxibutan-2-il]oxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, mezcla de 2 isómeros trans

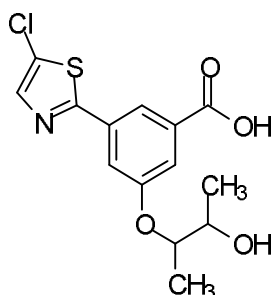


A una solución de ácido 3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (145 mg, 0,47 mmol), el producto intermedio VI (129 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 1,42 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (269 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con MeOH en DCM 0-7 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada) para dar 222 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,45 (dt, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 6H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,22 min, MS (IEN pos) m/z = 481 (M+H)⁺.

Producto intermedio 76: ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[trans-3-hidroxibutan-2-il]oxi]benzoico, en forma de una mezcla de isómeros trans



A una solución de 3-hidroxi-5-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (500 mg, 1,67 mmol) y trans-2,3-epoxibutano (0,63 ml, 6,67 mmol) en DMSO (5 ml) se le agregó carbonato de cesio (2,17 g, 6,67 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH, 1:0 a 4:1) seguida por CLAR preparativa (Procedimiento B) para dar 306 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 3,85 – 3,69 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,84 min, MS (IEN pos): m/z = 327,97 (M+H)⁺.

La mezcla de isómeros trans se separó usando purificación quiral (Procedimiento 1) para dar el producto intermedio 77 (Isómero trans 1) y el producto intermedio 78 (Isómero trans 2)

Producto intermedio 77: Isómero trans 1; ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxibutan-2-il]oxi]benzoico

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 1) sobre 296 mg del producto intermedio 76 dio 98,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 1): 96,2 % de e.e. Tr = 2,71 min.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

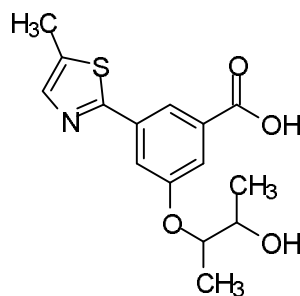
Producto intermedio 78: Isómero trans 2; ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxibutan-2-il]oxi]benzoico

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 1) sobre 296 mg del producto intermedio 76 dio 93,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 1): 97,2 % de e.e. Tr = 3,18 min.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Producto intermedio 87: ácido 3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de isómeros trans



A una solución del producto intermedio 3 (300 mg, 0,88 mmol) y trans-2,3-epoxibutano (0,32 ml, 3,51 mmol) en DMSO (3 ml) se le agregó carbonato de cesio (1145 mg, 3,51 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl concentrado para formar un precipitado de color blanco que se extrajo con IPA/CHCl₃ (1:3) (2 x 25 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento B) para dar 500 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

La mezcla de isómeros trans se separó usando purificación quiral (Procedimiento 1) para dar el producto intermedio 88 (Isómero trans 1) y el producto intermedio 89 (Isómero trans 2)

Producto intermedio 88: Isómero trans 1; ácido 3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 1) sobre 298,2 mg del producto intermedio 87 dio 183,6 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 1): 100 % de e.e. Tr = 2,17 min.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

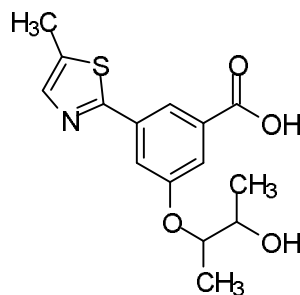
Producto intermedio 89: Isómero trans 2; ácido 3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 1) sobre 298,2 mg del producto intermedio 89 dio 46,7 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 1): 100 % de e.e. Tr = 2,41 min.

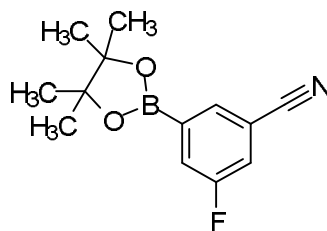
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13,25 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Producto intermedio 92: ácido 3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de isómeros cis



A una solución del producto intermedio 3 (780 mg, 3,13 mmol) y cis-2,3-epoxibutano (1,09 ml, 12,5 mmol) en DMSO (10 ml) se le agregó carbonato de cesio (4,08 g, 12,5 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl 2 N para formar un precipitado de color blanco que se extrajo con IPA/CHCl₃ (1:1) (30 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 0-80 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 50 g) para dar 565 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

Producto intermedio 25: 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

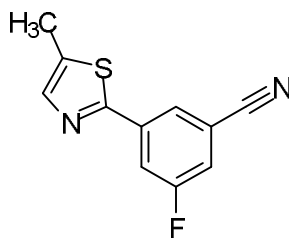


Se combinó 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (30 g, 150 mmol), bis(pinacolato)diborano (41,9 g, 0,15 mol) y acetato de potasio (44,2 g, 0,45 mol) en 1,4-dioxano (300 ml) y se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se agregó dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5,5 g, 7,5 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante otros 10 min antes de calentarse a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con salmuera, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante filtración a través de un lecho de sílice, eluyendo con EtOAc y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar 43,7 g (rendimiento cualitativo supuesto, 84 % de pureza) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,31 (s, 12H), 7,65 – 7,72 (m, 1H), 7,79 – 7,83 (m, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,8, 2,7, 1,4 Hz, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,91 min.

Producto intermedio 26: 3-fluoro-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

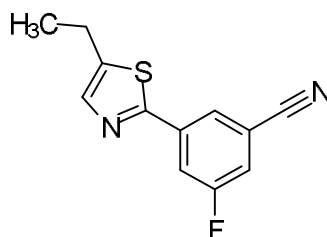


El producto intermedio 25 (15 g, 51 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (5,9 ml, 56 mmol) y carbonato de potasio (17,6 g, 127,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano/agua 4:1 (200 ml). La solución se trató con N₂ durante 10 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 4:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se trituraron con heptano y el precipitado se recogió y se secó mediante filtración al vacío. El licor madre y las fracciones mixtas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó nuevamente por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 4:1). Los dos lotes se combinaron para dar 7,06 g (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 9,2, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,26 min, MS (IEN pos): m/z = 218,85 (M+H)⁺.

Producto intermedio 29: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-fluorobenzonitrilo

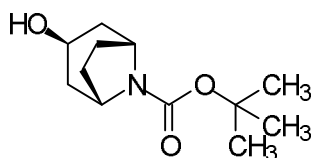


El producto intermedio 26 (5 g, 17 mmol), 2-cloro-5-etil-1,3-tiazol (3 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (14 g, 42,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano/agua 4:1 (50 ml). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (982 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 3:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se cristalizó a partir de heptano para dar 2,5 g (63 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco.

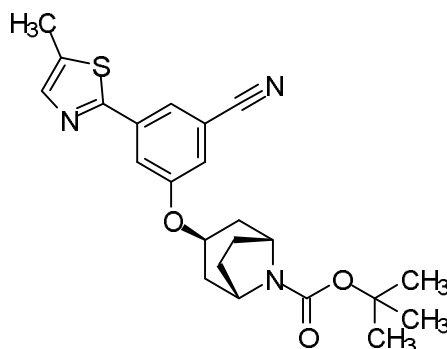
- 5 RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 3,01 – 2,82 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos): m/z = 232,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 54: (3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo



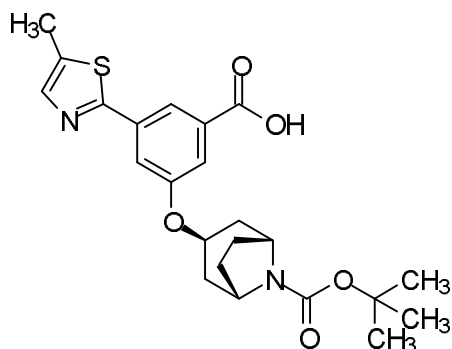
- 10 A una solución de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (3 g, 23,6 mmol) y trietilamina (5,1 ml, 36,6 mmol) en DCM (30 ml) se le agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,3 g, 47,2 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, luego la fase orgánica se separó y se lavó con ácido cítrico acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, luego se trituró con heptano para dar 4,16 g (77 % de rendimiento) del
15 compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,38 (s, 9H), 1,61 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,70 – 1,96 (m, 4H), 2,12 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 4,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

Producto intermedio 27AL: (3-endo)-3-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 A una solución en agitación del producto intermedio 54 (1,56 g, 8,86 mmol) en DMF seco (10 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral 60 %, 274 mg, 6,85 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se agregó el producto intermedio 26 (1,0 g, 4,58 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 18 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se detuvo con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se
25 lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 1:1) para dar 1,25 g (58 % de rendimiento) del compuesto del título.
RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,67 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 – 1,89 (m, 9H), 1,47 (d, J = 4,7 Hz, 9H).
30 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,49 min, MS (IEN pos) m/z = 426 (M+H)⁺.

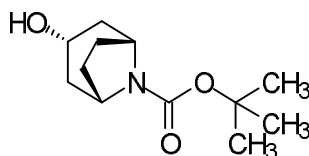
Producto intermedio 28AL: ácido 3-[[[(3-endo)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una solución del producto intermedio 27AL (1,25 g, 2,64 mmol) en DMSO (5 ml) se le agregó NaOH 2 M (2 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó lentamente con HCl 2 M hasta pH ~ 5 para precipitar un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración. Los sólidos se secaron en un horno de vacío, lo que dio como resultado la fusión del compuesto, dando 290 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos) m/z = 445 (M+H)⁺.

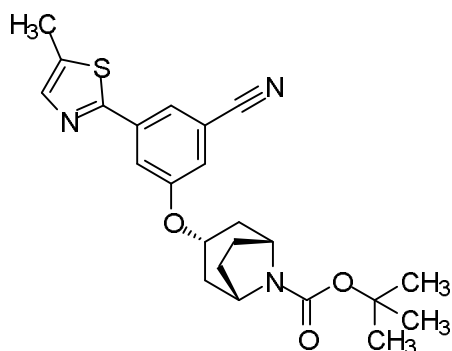
Producto intermedio 63: (3-exo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,95 g, 7,5 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,27 g, 15,0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, luego la fase orgánica se separó y se lavó con ácido cítrico acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,65 g (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 4,41 – 3,95 (m, 3H), 2,00 – 1,53 (m, 9H), 1,45 (s, 9H).

Producto intermedio 27AM: (3-exo)-3-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxilato de *terc*-butilo

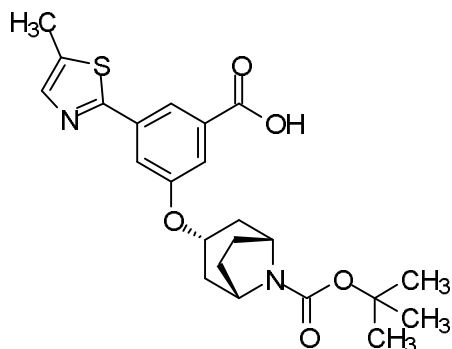


A una solución en agitación del producto intermedio 63 (0,68 g, 2,98 mmol) en DMF seco (10 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 120 mg, 3,00 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se le agregó el producto intermedio 26 (0,5 g, 2,29 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 0:1) para dar 531 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,75 (tt, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 4H), 1,93 – 1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,46 min, MS (IEN pos): m/z = 426,05 (M+H)⁺.

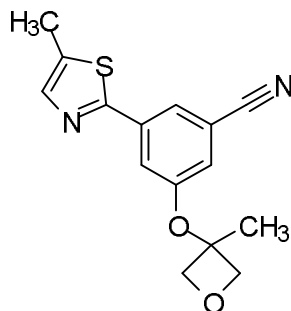
Producto intermedio 28AM: ácido 3-[[[(3-exo)-8-(*tert*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una solución del producto intermedio 27AL (1,25 g, 2,64 mmol) en DMSO (5 ml) se le agregó hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó lentamente con HCl acuoso 2 M hasta pH ~ 5 para precipitar un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración. Los sólidos se secaron en un horno de vacío para dar 0,56 g (48 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,35 min, MS (IEN pos) m/z = 445 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AN: 3-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

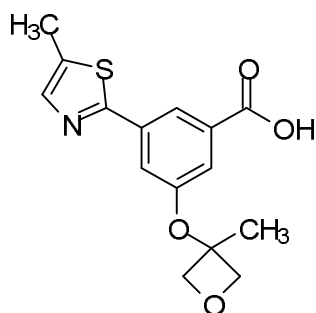


A una solución de 3-metiloxetan-3-ol (121 mg, 1,37 mmol) en DMF seco (2 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 55 mg, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar el producto intermedio 26 (200 mg, 0,92). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El análisis por CCF (EtOAc-heptano, 1:1) indicó que no se había consumido completamente el material de partida. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se agregó a una solución previamente en agitación de 3-metiloxetan-3-ol (121 mg, 1,37 mmol) y NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 55 mg, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, punto en el cual el análisis por CCF indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 2:3) para dar 140 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,73 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (s, 3H)

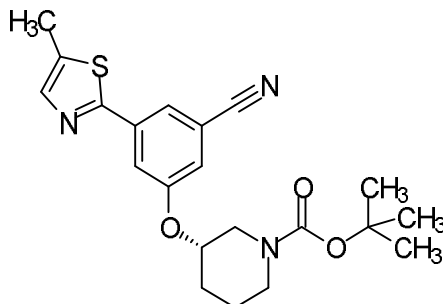
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,18 min, MS (IEN pos) m/z = 287 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AN: ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



El producto intermedio 27AN (140 mg, 0,46 mmol) se agitó en NaOH 2 M (2,3 ml) y DMF (1 ml) a 110 °C durante 14 h en un tubo cerrado herméticamente. Se agregó THF para facilitar la disolución y la solución resultante se calentó durante 16 h a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente. Se agregó otra porción de solución de NaOH 2 M (2 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó con HCl 2 M para formar un precipitado de color blanco que se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 118 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,05 min, MS (IEN pos) m/z = 306 (M+H)⁺.

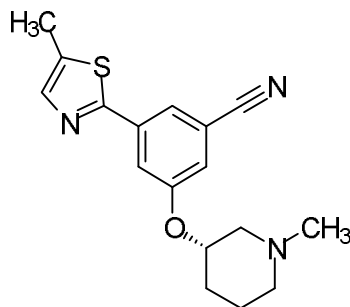
Producto intermedio 27AO: (3S)-3-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (415 mg, 2,06 mmol) en DMF seco (3 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 88 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar el producto intermedio 26 (300 mg, 1,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano-EtOAc, 4:1 a 1:4) para dar 510 mg (93 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 4,36 (tt, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,11 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,48 – 1,26 (m, 9H).

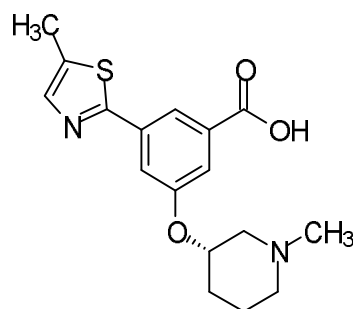
Producto intermedio 57: 3-[[[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo



A una solución del producto intermedio 27AO (510 mg, 1,28 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió sobre solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCE (3 ml) luego se agregó formaldehído, solución en agua al 37 % (1 ml,

1,08 mmol) y ácido acético (0,1 ml, 1,04 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de agregar STAB (540 mg, 2,55 mmol) en porciones y luego se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se vertió sobre solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–TBME, 2:3 a 0:1) para dar 172 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,85 min, MS (IEN pos) m/z = 314 (M+H)⁺.

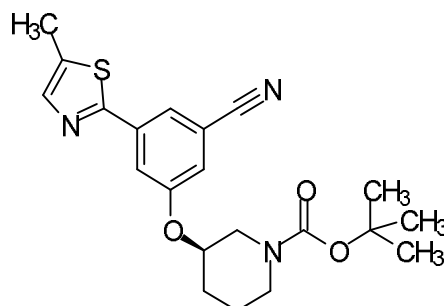
Producto intermedio 28AO: ácido 3-[[[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



El producto intermedio 57 (172 mg, 0,55 mmol) y NaOH 2 M (5,5 ml, 11,0 mmol) se calentaron juntos a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se acidificó a pH 11 y se extrajo con IPA/CHCl₃ (1:4) (3 x 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar 130 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,80 min, MS (IEN pos) m/z = 333 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AP: (3R)-3-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

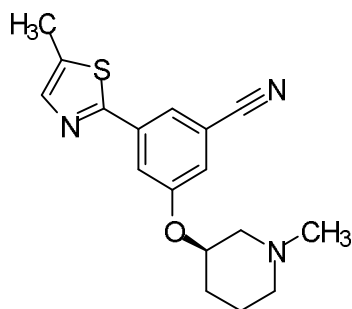


A una solución de (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (415 mg, 2,06 mmol) en DMF seco (3 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 88 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar el producto intermedio 26 (300 mg, 1,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 4:1 a 1:4) para dar 452 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,72 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 4,38 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,09 (m, 4H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,61 – 1,30 (m, 10H).

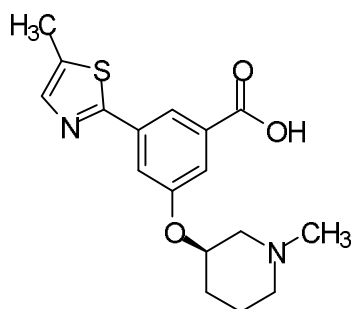
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,38 min, MS (IEN pos) m/z = 400 (M+H)⁺.

Producto intermedio 58: 3-[[[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo



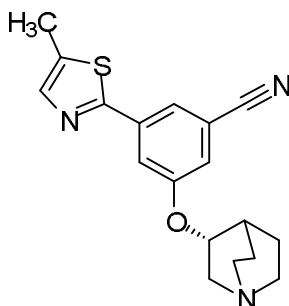
Al producto intermedio 27AP (452 mg, 1,28 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCE (3 ml) luego se agregó formaldehído, solución en agua al 37 % (0,4 ml, 5,33 mmol) y ácido acético (0,1 ml, 1,04 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de agregar STAB (480 mg, 2,27 mmol) en porciones y luego se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se vertió sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–TBME, 2:3 a 0:1) para dar 183 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,84 min, MS (IEN pos) m/z = 314 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AP: ácido 3-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]oxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



El producto intermedio 58 (183 mg, 0,58 mmol) y NaOH 2 M (5,8 ml, 11,6 mmol) se calentaron juntos a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se acidificó a pH 11 y se extrajo con IPA/ CHCl_3 (1:4) (3 x 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 185 mg (5 %95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,81 min, MS (IEN pos) m/z = 333 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AR: 3-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo



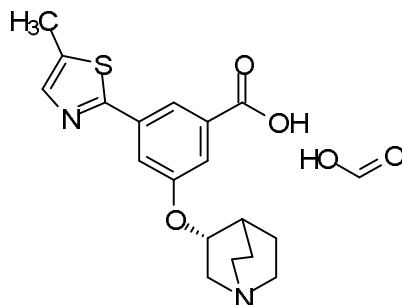
A una solución en agitación de clorhidrato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (0,29 g, 1,79 mmol) en DMF seco (5 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 137 mg, 3,44 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se le agregó el producto intermedio 26 (0,3 g, 1,38 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida.

El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 3:2 a 0:1 seguido por EtOAc–MeOH, 1:0 a 4:1) para dar 258,8 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo, que cristalizó al dejarse en reposo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,70 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,80 (ddt, J = 14,0, 9,3, 4,3 Hz, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 326 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AR: ácido 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - ácido fórmico

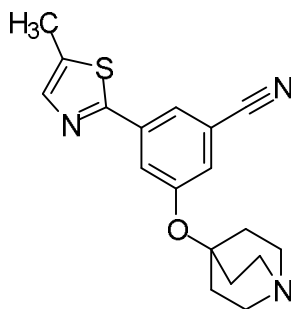


El producto intermedio 27AR (258 mg, 0,7 mmol) se agitó en NaOH 2 M (3,5 ml) y DMSO (3,5 ml) a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó lentamente a pH ~2, antes de concentrarse a presión reducida para dar el material en bruto en DMSO. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 146,4 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,44 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,04 – 2,77 (m, 4H), 2,21 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,51 (s, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,91 min, MS (IEN pos): m/z = 345 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AS: 3-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

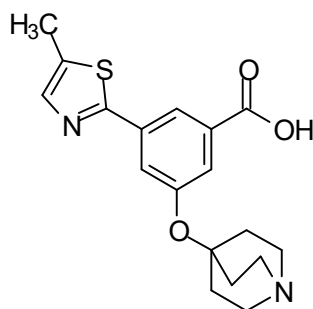


A una solución en agitación de quinuclidin-4-ol (250 mg, 1,97 mmol) en DMF seco (4 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 78 mg, 1,95 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se le agregó el producto intermedio 26 (286 mg, 1,31 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó otra porción de NaH (78 mg, 1,95 mmol) junto con DBU (1 ml) y finalmente el producto intermedio 26 (286 mg, 1,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 111 mg (26 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color beis.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 3,11 – 2,97 (m, 6H), 2,53 (d, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 6H).

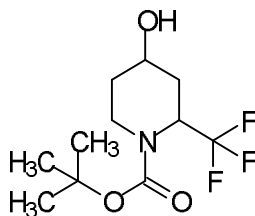
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,00 min, MS (IEN pos) m/z = 326 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AS: ácido 3-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



El producto intermedio 27AS (111 mg, 0,34 mmol) se suspendió en NaOH 2 M (2,5 ml) y se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h para dar una solución de color amarillo. La mezcla se acidificó a pH 6 y se concentró a presión reducida para dar 531 mg (>100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El material en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación.

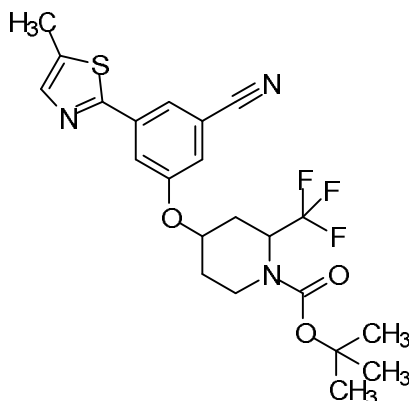
Producto intermedio 65: 4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de 2 isómeros *cis*



Se agregó borohidruro de sodio (71 mg, 1,87 mmol) a -10 °C a una solución de 1-boc-2-trifluorometil-piperidin-4-ona (250 mg, 0,94 mmol) en MeOH (8 ml) y la reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (3 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. El MeOH se eliminó a presión reducida y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM (4 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 247,6 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 4,84 – 4,62 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 2H), 3,39 – 3,18 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,57 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Producto intermedio 27AT: -4-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de 2 isómeros *cis*



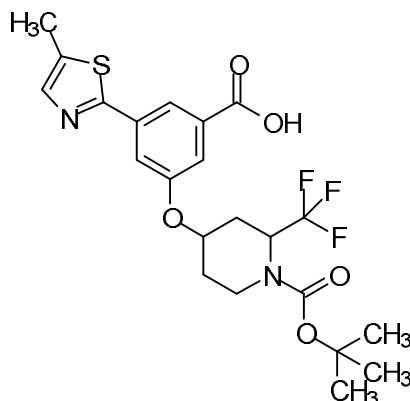
A una solución en agitación del producto intermedio 65 (125 mg, 0,467 mmol) en DMF seco (2 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 19 mg, 0,49 mmol) para dar un precipitado de color blanco. Después de agitar la mezcla durante 15 min se agregó el producto intermedio 26 (85 mg, 0,39 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 100:1 a 3:2) para dar 111,1 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una

goma de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,65 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,76 – 4,72 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

5 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,48 min, MS (IEN pos): m/z = 468 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AT: ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de 2 isómeros *cis*

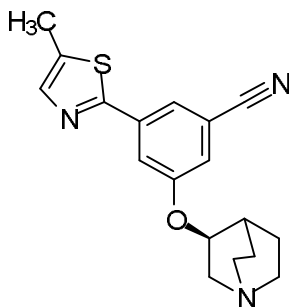


10 El producto intermedio 27AT (111 mg, 0,22 mmol) se agitó en NaOH 2 M (1,5 ml) y DMSO (1,5 ml) a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente los materiales orgánicos se eliminaron a presión reducida, luego el residuo se diluyó con agua (3 ml) y lentamente se acidificó a pH ~4 con HCl 1 M luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 104,8 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

15 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,07 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,38 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos): m/z = 487 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AU: 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

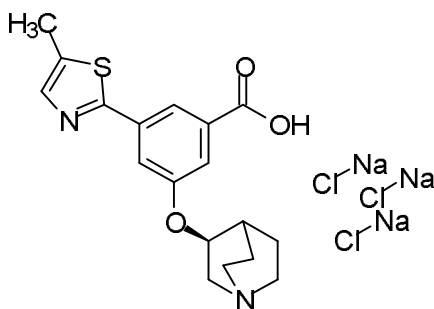


20 Se disolvió (S)-quinuclidin-3-ol (0,758 g, 5,96 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente con agitación. Se agregó NaH, (dispersión al 60 % en aceite mineral, 458 mg, 11,46 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 15 min. Se agregó el producto intermedio 26 (1,0 g, 4,58 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante la noche. La reacción se detuvo con agua antes de concentrarse a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 0:1) para dar 386 mg (23 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,82 (t, J = 1,3, 1H), 7,67 (d, J = 1,2, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,3, 1H), 4,65 (dd, J = 7,3, 3,3, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 4H), 2,52 (d, J = 0,9, 3H), 2,08 (q, J = 2,9, 1H), 1,81 (dddt, J = 12,5, 10,0, 5,1, 2,9, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,35 (dtd, J = 11,4, 8,1, 7,6, 2,9, 1H)

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,91 min, MS (IEN pos): m/z = 326 (M+H)⁺.

30 **Producto intermedio 28AU:** ácido 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - cloruro de sodio (1:3)

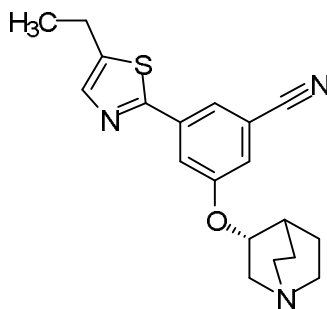


El producto intermedio 27AU (386 mg, 1,04 mmol, 88 %) se disolvió en EtOH (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente a temperatura ambiente con agitación y se agregó NaOH 2 M (1,57 ml, 3,13 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 5 h y luego a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 2 M (1,57 ml, 3,13 mmol) antes de concentrarse a presión reducida para dar 449 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,2, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,84 – 2,59 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (q, J = 3,0, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,55 (dddd, J = 12,5, 8,9, 6,3, 2,8, 1H), 1,38 – 1,26 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,93 min, MS (IEN pos): m/z = 345 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27AV: 3-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

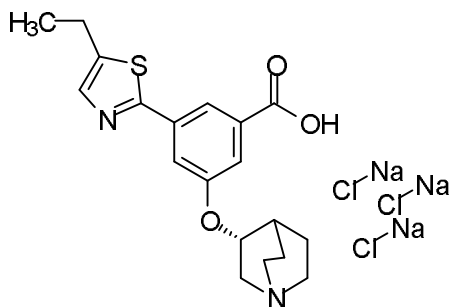


A una solución en agitación de clorhidrato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (0,37 g, 2,24 mmol) en DMF seco (5 ml) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60 %, 172 mg, 4,3 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se agregó el producto intermedio 29 (0,4 g, 1,72 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con DCM–MeOH, 1:0 a 4:1) para dar 374,9 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 14,3, 7,9, 2,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,76 (m, 7H), 2,19 (q, J = 3,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,79 (ddt, J = 14,0, 9,6, 4,3 Hz, 1H), 1,60 (dtd, J = 13,4, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,03 min, MS (IEN pos): m/z = 340 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28AV: ácido 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - cloruro de sodio (1:3)



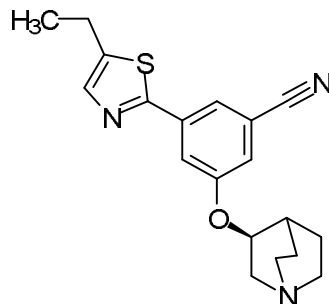
El producto intermedio 27AV (375 mg, 1,11 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se agregó NaOH 2 M (1,7 ml). La reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 8 h. La reacción se detuvo mediante la adición

de HCl (2 M, 1,7 ml) y se concentró a presión reducida para dar 602 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 7,97 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 3,56 – 3,38 (m, 2H), 3,04 – 2,80 (m, 6H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): $m/z = 359$ ($M+H$) $^+$.

Producto intermedio 27AW: 3-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

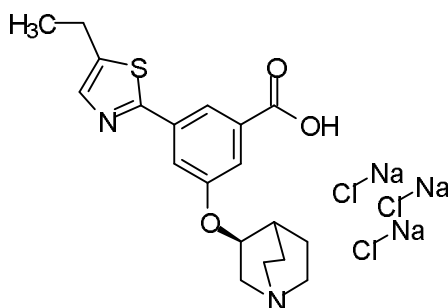


A una solución en agitación de (3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (0,29 g, 2,24 mmol) en DMF seco (5 ml) se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 60 % (103 mg, 2,6 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se agregó el producto intermedio 29 (0,4 g, 1,72 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con DCM-MeOH, 1:0 a 4:1) para dar 406 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 7,71 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 7,3, 3,4$ Hz, 1H), 3,33 (ddd, $J = 14,4, 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 7H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,77 (ddt, $J = 14,1, 9,9, 4,3$ Hz, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,03 min, MS (IEN pos): $m/z = 340$ ($M+H$) $^+$.

Producto intermedio 28AW: ácido 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - cloruro de sodio (1:3)

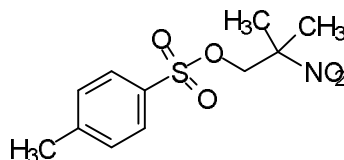


El producto intermedio 27AW (365 mg, 1,08 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se agregó NaOH 2 M (1,6 ml). La reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 8 h. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl (2 M, 1,6 ml) y se concentró a presión reducida para dar 502 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 7,97 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 13,6, 7,8$ Hz, 1H), 3,08 – 2,79 (m, 7H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,95 min, MS (IEN pos): $m/z = 359$ ($M+H$) $^+$.

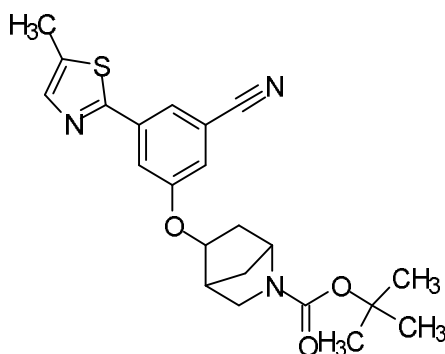
Producto intermedio 6AX: 4-metilbencenosulfonato de 2-metil-2-nitropropilo



Se agitó 2-metil-2-nitropropan-1-ol (0,5 g, 4,2 mmol), trietilamina (0,878 ml, 6,3 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (40 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) y se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (1,2 g, 6,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por CCF (EtOAc en heptano 70 %) mostró una reacción completa, por lo que la mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (0,28 ml, 2,52 mmol) para consumir el TsCl sin reaccionar. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (10 ml), luego agua (10 ml) antes de secarse sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,16 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

- 10 **Producto intermedio 27AZ:** 5-[3-ciano-5-(5-metiltiazol-2-il)fenoxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo



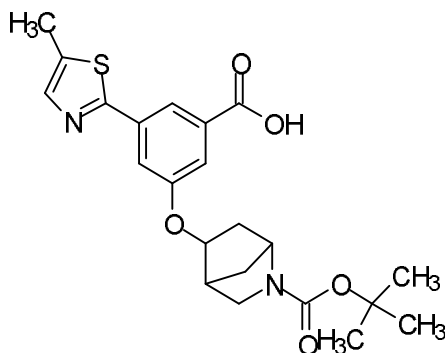
A una solución en agitación de 5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (254 mg, 1,19 mmol) en DMF seco (4 ml) se le agregó NaH (60 %, 55 mg, 1,37 mmol). Después de agitar la mezcla durante 90 minutos, se agregó el producto intermedio 26 (200 mg, 0,92 mmol) a la reacción en una porción. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y se vertió sobre salmuera y se extrajo usando acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice básico, eluyendo con heptano-EtOAc, 6:2 a 0:1 seguido por EtOAc-MeOH, 1:0 a 4:1) para dar 388 mg (86 % de

rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 5H), 1,47 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,47 min, MS (IEN pos): m/z = 356 (M+H)⁺.

- 25 **Producto intermedio 28AZ:** ácido 3-[(2-*tert*-butoxycarbonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)oxi]-5-(5-metiltiazol-2-il)benzoico

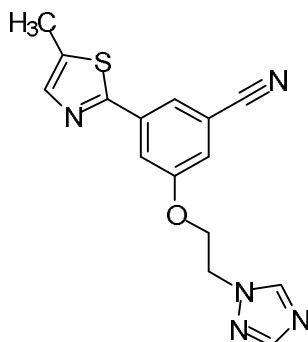


Una solución en agitación del producto intermedio 27AZ (388 mg, 0,94 mmol) en NaOH 2 M (4,71 ml) y DMSO (4,5 ml) se calentó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó lentamente a pH ~2, antes de secarse usando un Genevac para dar el material en bruto en el residuo de DMSO. El material en bruto se colocó en una cantidad mínima de MeOH y la sal se eliminó mediante filtración. El MeOH se eliminó y el material se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento B) para dar 49 mg (12 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,24 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,30 (d, J = 62,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 54,7, 10,4 Hz, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,36 min, MS (IEN pos): m/z = 431 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27BA: 3-(5-metiltiazol-2-il)-5-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]benzonitrilo

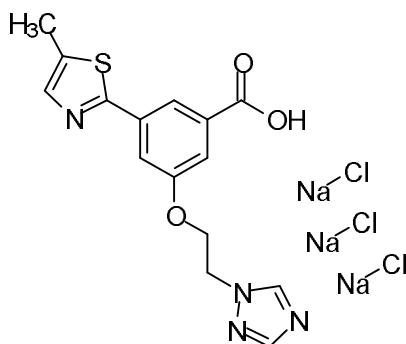


Se preparó una solución de 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (465 mg, 4,11 mmol) y DMF seco (3 ml). Se agregó NaH (al 60 % en aceite mineral, 205 mg, 5,14 mmol) y la solución se agitó durante 90 minutos, después de lo cual se agregó el producto intermedio 26 (747 mg, 3,42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó salmuera a la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La solución se lavó con agua y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con DCM–MeOH, 1:0 a 4:1) dio 604 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido ceroso.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,22 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 4,61 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,09 min, MS (IEN pos): m/z = 333,95 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28BA: ácido 3-(5-metiltiazol-2-il)-5-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]benzoico - cloruro de sodio (1:3)

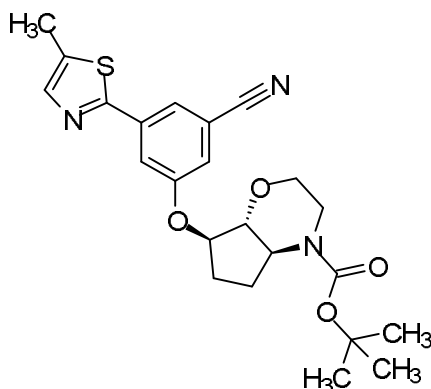


El producto intermedio 27BA (604 mg, 1,94 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y se agregó NaOH 2 M (2,91 ml). La reacción se agitó en el microondas a 130° C durante 1 h. Una vez completa, la reacción se detuvo con HCl 2 M (2,91 ml) y se concentró a presión reducida para dar 572 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 5,0 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,00 min, MS (IEN pos): m/z = 333(M+H)⁺.

Producto intermedio 27BC: (4aS,7R,7aR)-7-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-octahidrociclopenta[b]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

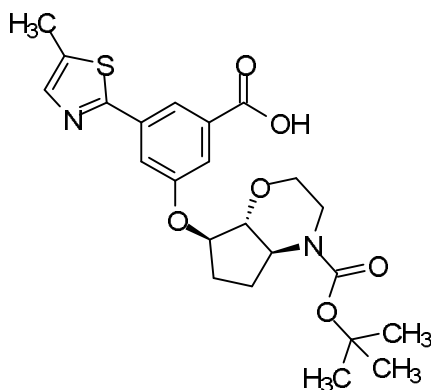


A una solución en agitación de (4aS,7R,7aR)-7-hidroxi-octahidrociclopenta[b]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (215 mg, 0,88 mmol) en DMF seco (3 ml) en un recipiente de tres bocas secado con pistola de calor en atmósfera de nitrógeno, se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 60 % (37 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de agregar el producto intermedio 26 (161 mg, 0,74 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc, 1:0 a 3:2) para dar 262 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,62 (ddd, J = 9,3, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 11,6, 3,5, 1,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 (dq, J = 14,3, 9,3 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 14,3, 10,6, 4,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,43 min, MS (IEN pos): m/z = 442,0 (M+H)⁺.

Producto **intermedio** **28BC:** **ácido**
3-[(4aS,7R,7aR)-4-[(*tert*-butoxi)carbonil]-octahidrociclopenta[b]morfolin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

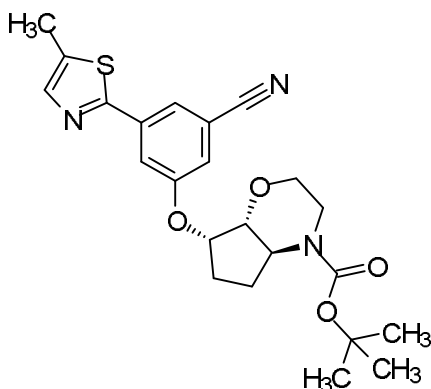


El producto intermedio 27BC (258 mg, 2,01 mmol) se agitó en NaOH 2 M (2,8 ml) y DMSO (2,8 ml) a 110 °C durante 3 h. La mezcla se acidificó lentamente a pH ~4 con HCl 2 M, punto en el cual se formó un precipitado de color rosáceo. Éste se filtró y se secó por filtración al vacío para dar 155 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido color rosa claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,31 (s, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,36 (dq, J = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 2,07 (dt, J = 22,4, 10,3 Hz, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,28 min, MS (IEN pos): m/z = 461,1 (M+H)⁺.

Producto **intermedio** **27BD:**
(4aS,7S,7aR)-7-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-octahidrociclopenta[b]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

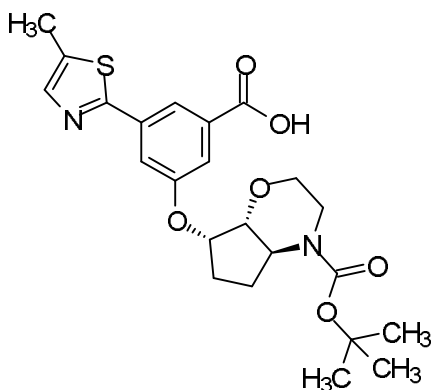


A una solución en agitación de (4aS,7S,7aR)-7-hidroxi-octahidrociclopenta[b]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (215 mg, 0,88 mmol) en DMF seco (3 ml) en un recipiente de tres bocas secado con pistola de calor en atmósfera de nitrógeno, se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 60 % (37 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de agregar el producto intermedio 26 (161 mg, 0,74 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 3:2) para dar 338 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido color rosa claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,05 (ddd, J = 11,6, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,46 (td, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 13,6, 11,9, 3,6 Hz, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,40 min, MS (IEN pos): m/z = 442,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28BD: ácido 3-[[[(4aS,7S,7aR)-4-[(*tert*-butoxi)carbonil]-octahidrociclopenta[b]morfolin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

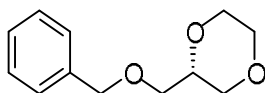


El producto intermedio 27BD (333 mg, 0,62 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml) y se agregó NaOH 2 M (1,2 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó a ~pH 4 mediante la adición de HCl 2 M, punto en el cual se formó un precipitado de color blanco. Éste se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío para dar 244 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,52 (td, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,05 (td, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,54 – 2,47 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 20,9, 10,1 Hz, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,26 min, MS (IEN pos): m/z = 461,1 (M+H)⁺.

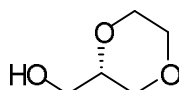
Producto intermedio 83: (2S)-2-[(benciloxi)metil]-1,4-dioxano



A una solución de (2R)-3-(benciloxi)propan-1,2-diol (2 g, 11 mmol) y bromuro de tetra-N-butilamonio (0,71 g, 2,2 mmol) en dicloroetano (52 ml) se le agregó hidróxido de sodio (26,3 g, 0,66 mol) como una solución en agua (25 ml). La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 h. Se agregó más dicloroetano (52 ml) e hidróxido de sodio (26,3 g, 0,66 mol) como una solución en agua (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 48 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío, lavando con acetato de etilo. El material filtrado se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 1:1) para dar 1,25 g (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,86 – 3,57 (m, 6H), 3,52 – 3,37 (m, 3H).

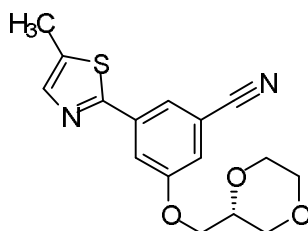
Producto intermedio 84: (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol



A una solución del producto intermedio 83 (1,25 g, 4,74 mmol) en etanol (20 ml) se le agregó paladio, al 10 % sobre carbono (192 mg) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar 630 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 3,85 – 3,67 (m, 5H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,1, 10,0 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H).

Producto intermedio 27BE: 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

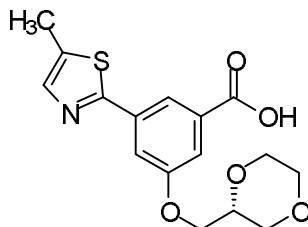


A una solución en agitación del producto intermedio 84 (250 mg, 1,76 mmol) en DMF seco (7 ml) se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 60 % (88 mg, 2,20 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min, se le agregó el producto intermedio 26 (385 mg, 1,76 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 20:9) para dar 460 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H)

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,17 min, MS (IEN pos): m/z = 317,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28BE: ácido 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



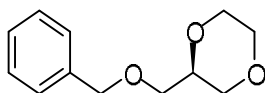
El producto intermedio 27BE (455 mg, 1,44 mmol) se disolvió en EtOH (7 ml) y se agregó NaOH 2 M (2,9 ml). La reacción se agitó en un microondas a 130 °C durante 1 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó a ~pH 4 mediante la adición de HCl 2 M, punto en el cual se formó un precipitado de color blanco. Éste se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío durante la noche para dar 480 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,33 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 –

4,00 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,83 (td, J = 11,7, 11,2, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,05 min, MS (IEN pos): m/z = 336,0 (M+H)⁺.

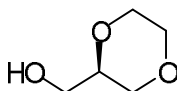
Producto intermedio 85: (2R)-2-[(benciloxi)metil]-1,4-dioxano



A una solución de (2S)-3-(benciloxi)propan-1,2-diol (0,8 g, 4,4 mmol) y bromuro de tetra-N-butilamonio (283 mg, 0,88 mmol) en dicloroetano (21 ml) se le agregó hidróxido de sodio (10,5 g, 0,26 mol) como una solución en agua (10 ml). La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 h. Se agregó más dicloroetano (21 ml) e hidróxido de sodio (10,5 g, 0,26 mol) como una solución en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 48 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío, lavando con acetato de etilo. El material filtrado se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:1 a 1:1) para dar 560 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,86 – 3,60 (m, 6H), 3,52 – 3,38 (m, 3H).

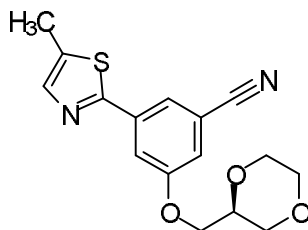
Producto intermedio 86: (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetanol



A una solución del producto intermedio 85 (560 mg, 2,47 mmol) en etanol (10 ml) se le agregó paladio, al 10 % sobre carbono (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La solución se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar 260 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 3,87 – 3,66 (m, 5H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 1H).

Producto intermedio 27BF: 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo

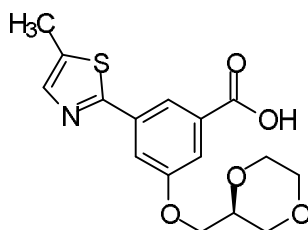


A una solución en agitación del producto intermedio 86 (250 mg, 2,12 mmol) en DMF seco (7 ml) se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 60 % (88 mg, 2,20 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min, se agregó el producto intermedio 26 (385 mg, 1,76 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 20:9) para dar 400 mg (72 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,17 min, MS (IEN pos): m/z = 317,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28BF: ácido 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

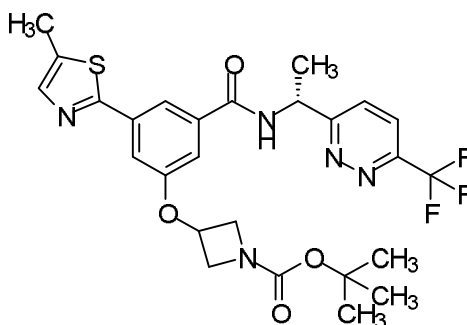


El producto intermedio 27BF (395 mg, 1,25 mmol) se disolvió en etanol (6 ml) y se agregó NaOH 2 M (2,5 ml). La reacción se agitó en un microondas a 130 °C durante 2 h. La reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó a ~pH 4 mediante la adición de HCl 2 M, punto en el cual se formó un precipitado de color blanco. Éste se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío durante la noche para dar 380 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,05 min, MS (IEN pos): m/z = 336,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 34: 3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]carbamoil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del producto intermedio 5AD (185 mg, 0,47 mmol), el producto intermedio XVIII (130 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (248 µl, 1,42 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó HATU (270 mg, 0,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó DCM (1 ml) y el producto de reacción en bruto se lavó con agua (1 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 9:1 a 1:9) para dar 248 mg (63 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,91 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,49 min, MS (IEN pos): m/z = 508,1 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 34, se prepararon los siguientes intermediarios usando HATU y los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
35		4-[3-(((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,79 – 6,52 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,61 (tt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 5H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,30 min, m/z = 518 (M-tBu)⁺.

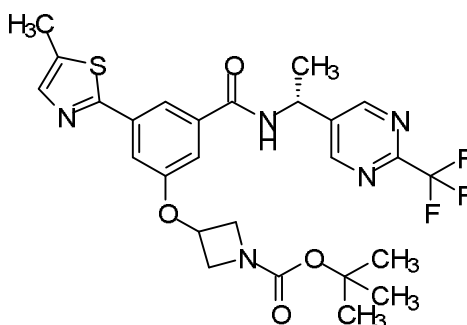
(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
55		(3-endo)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,31 – 4,09 (m, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 3H), 2,35 – 1,88 (m, 8H+1H impureza), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,45 min, MS (IEN pos) m/z = 618 (M+H) ⁺ .
64		(3-exo)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 6,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,73 (td, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,11 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 7H), 1,49 (s, 9H).
72		3-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida, en forma de una mezcla de isómeros trans	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 6H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,22 min, MS (IEN pos) m/z = 481 (M+H) ⁺ .
79		(4aS,7R,7aR)-7-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4aH)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,65 (tt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,43 – 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (tt, J = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,41 min, MS (IEN pos): m/z = 634,2 (M+H) ⁺ .
81		(4aS,7S,7aR)-7-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4aH)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 2,56 – 2,52 (m, 4H), 2,27 (t, J = 15,1 Hz, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,71 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 634,2 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
93		3-[(3-hidroxiбутан-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de 2 isómeros cis	CLEM (MSQ1, 7 min) 82 % @ Tr = 3,11 min, MS (IEN pos): m/z = 481,1 (M+H)+.

Producto intermedio 33: 3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 El producto intermedio 5AD (205,6 mg, 0,527 mmol), el producto intermedio VI (121 mg, 0,632 mmol) y DIPEA (367 μ l, 2,1 mmol) se combinaron en DCM (5 ml) y se agregó T3P (470 μ l, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se lavó con NaHCO_3 saturado (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 4:1 a 1:4) para dar 226 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,98 (ddd, J = 10,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).
- 15 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,33 min, MS (IEN pos): m/z = 508 (M-tBu)+.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 33, se prepararon los siguientes intermediarios usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
37		(3S)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]pirolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,87 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,62 – 3,39 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,11 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,84 min, MS (IEN pos): m/z = 578,15 (M+H)+.

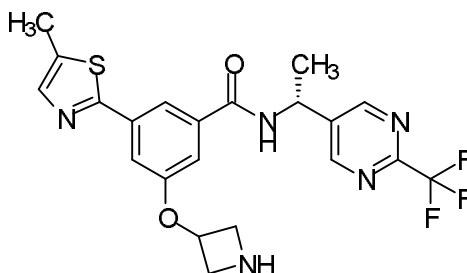
(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
41		4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,62 (tt, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,55 min, MS (IEN pos): m/z = 592,2 (M+H) ⁺ .
50		3-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de isómeros trans	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,68 – 2,97 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,36 min, MS (IEN pos): m/z = 554 (M-tBu) ⁺ .
66		4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de isómeros trans	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,89 – 4,68 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,37 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,36 (dd, J = 15,5, 2,1 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 8,0, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,49 min, MS (IEN pos): m/z = 604,00 (M-tBu) ⁺ .
68		3-(2-metil-2-nitropropoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,37 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,44 min, MS (IEN pos): m/z = 510,0 (M+H) ⁺ .
69		(1-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]metil]ciclopropil)carbamat o de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d) δ 8,95 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 3H), 6,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,96 – 0,87 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico A) 100 % @ Tr = 1,34 min, MS (IEN pos): m/z = 578,1(M+H) ⁺ .

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
73		5-[3-(5-metiltiazol-2-il)-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,32 (m, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 3,02 – 2,95 (m, 1H), 2,75 (s a, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,53 min, MS (IEN pos): m/z = 548 (M+H) ⁺ .

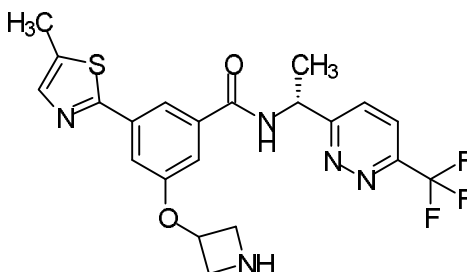
Producto intermedio 35: 3-(azetidin-3-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



5 A una solución del producto intermedio 33 (226 mg, 0,40 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,3 ml, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haber cesado el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, produciendo un precipitado. Éste se recogió mediante filtración a presión reducida y se secó en el horno de vacío para dar 188,7 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,42 – 9,09 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,17 – 4,92 (m, 1H), 4,03 – 3,76 (m, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 464,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 36: 3-(azetidin-3-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida



15 A una solución del producto intermedio 34 (248 mg, 0,30 mmol, 68 % de pureza) en DCM (1 ml) se le agregó TFA (0,1 ml) luego se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua y se basificó hasta pH ~4 con solución de NaOH 10 M para dar un precipitado de color blanquecino que se recogió mediante filtración para dar 81 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

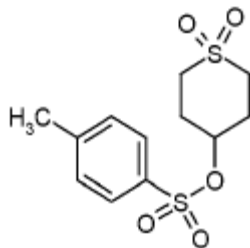
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,17 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,65 – 3,61 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,88 min, MS (IEN pos) m/z 464 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 36, se prepararon los siguientes intermediarios usando TFA y los materiales de partida amina protegida con N-Boc apropiados.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
40		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[piperidin-3-iloxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).
43		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,51 (tt, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 5H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,12, MS (IEN pos): m/z = 493 (M+H) ⁺ .
46		3-(2-azaespiro[3.3]hept-6-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,78 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,20 min, MS (IEN pos): m/z = 504 (M+H) ⁺ .
51		3-[(3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de isómeros trans	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 4H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 510,0 (M+H) ⁺ .
67		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R,4S)-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de isómeros cis	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 6,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,44 (tt, J = 9,7, 4,2 Hz, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 2,78 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 (dt, J = 9,7, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,56 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,59 min, MS (IEN pos): m/z = 560 (M+H) ⁺ .

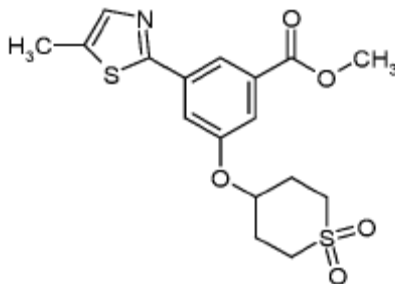
(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
70		3-[(1-Aminociclopropil)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,97 min, MS (IEN pos): m/z = 478 (M+H) ⁺ .
74		3-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,95 min, MS (IEN pos): m/z = 504,3 (M+H) ⁺ .
76		3-[(1R,3S,5S)-8-azabici clo[3.2.1]octan-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	Usado en bruto en la etapa siguiente
77		3-[(1R,3R,5S)-8-azabici clo[3.2.1]octan-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	Usado en bruto en la etapa siguiente
80		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(4aS,7R,7aR)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-7-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,68 (dq, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,74 (td, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 4H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,98 min, MS (IEN pos): m/z = 534,1 (M+H) ⁺ .
82		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(4aS,7S,7aR)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-7-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,85 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,06 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,70 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,50 – 1,34 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,97 min, MS (IEN pos): m/z = 534,1 (M+H) ⁺ .

Producto intermedio 6AY: 4-metilbencenosulfonato de 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo

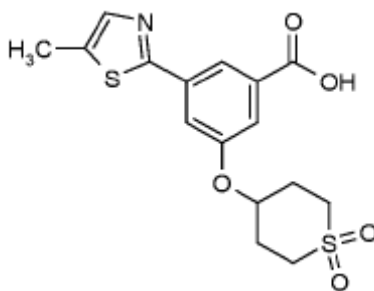
Una mezcla de 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol (660 mg, 4,39 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (922 mg, 4,83 mmol), TEA (920 μ l, 6,6 mmol), clorhidrato de trimetilamina (42,0 mg, 439 μ mol) en DCM (5,4 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. Se agregó DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,03 g (77 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 0,16 - 0,84 (m, 1 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 3,01 - 3,24 (m, 4 H) 4,83 (dt, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,85 (d, 2 H).

Producto intermedio 4AZ: 3-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

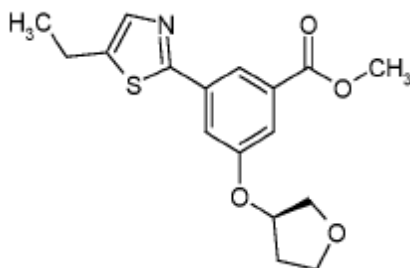
Una mezcla del producto intermedio 3 (519 mg, 2,08 mmol), el producto intermedio 6AY (951 mg, 3,13 mmol), Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,13 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 680 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,10 min, MS ES+ m/z = 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 5AZ: ácido 3-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

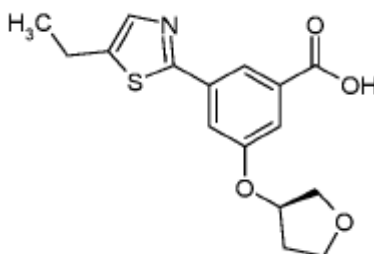
Una mezcla del producto intermedio 4AZ (680 mg, 1,78 mmol), una solución acuosa de NaOH (356 mg, 8,91 mmol, 2 M) y MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida y se agregó una solución acuosa de HCl (2 M) para ajustar el valor del pH a pH: 6. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para dar 288 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título.

Producto intermedio 4BA: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



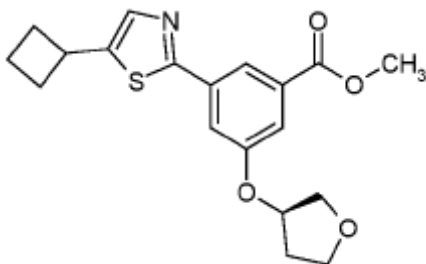
- 5 Una mezcla del producto intermedio 8 (950 mg, 2,73 mmol), 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (681 mg, 3,55 mmol), dicloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) (334 mg, 409 μ mol) y K_2CO_3 (6,5 ml, 1,0 M, 6,5 mmol) en THF (45 ml) se agitó a reflujo hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE/MeOH) para dar 265 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,33 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BA: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico



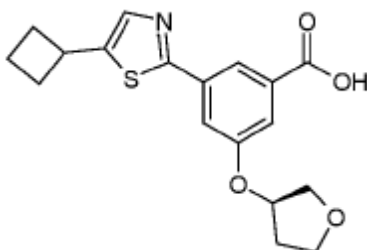
- 10 Una solución de intermediario 4BA (265 mg, 94 % de pureza, 780 μ mol) en MeOH (5 ml), THF (5 ml) y una solución acuosa de NaOH (780 μ l, 2,0 M, 1,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. Se agregó agua y el valor del pH se ajustó a pH: 2. La fase acuosa se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 252 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, MS ES+ m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BB: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



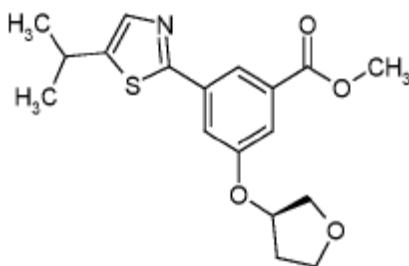
- 20 Una mezcla del producto intermedio 8 (870 mg, 2,50 mmol), 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (564 mg, 3,25 mmol), dicloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) (306 mg, 375 μ mol) y K_2CO_3 (6,0 ml, 1,0 M, 6,0 mmol) en THF (41 ml) se agitó a reflujo hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 390 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,46 min, MS ES+ m/z = 360 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BB: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico



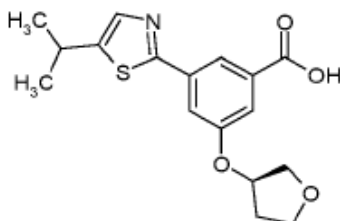
- Una solución del producto intermedio 4BB (390 mg, 94 % de pureza, 1,02 mmol) en MeOH y una solución acuosa de NaOH (1,5 ml, 2,0 M, 3,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. Se agregó agua y el valor del pH se ajustó a pH: 2. La fase acuosa se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 334 mg (95 %) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 1,23 min, MS ES+ m/z = 346 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BC: 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



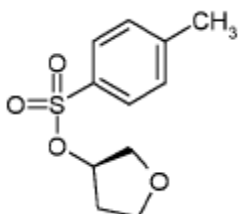
- Una mezcla del producto intermedio 8 (870 mg, 2,50 mmol), 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (669 mg, 3,25 mmol), dicloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) (306 mg, 375 μmol) y K₂CO₃ (6,0 ml, 1,0 M, 6,0 mmol) en THF (41 ml) se agitó a reflujo hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE/MeOH) para dar 451 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 1,41 min, MS ES+: MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BC: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoico



- Una solución del producto intermedio 4BC (390 mg, 94 % de pureza, 1,06 mmol) en MeOH y una solución acuosa de NaOH (1,6 ml, 2,0 M, 3,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. Se agregó agua y el valor del pH se ajustó a pH: 2. La fase acuosa se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 400 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

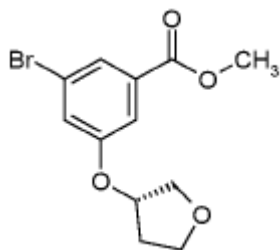
Producto intermedio 6AZ: (3R)-4-metilbencenosulfonato de tetrahydrofuran-3-ilo



Una mezcla de (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (18 g, 204 mmol), TEA (42,7 ml, 306 mmol), clorhidrato de trimetilamina (1,95 g, 20,4 mmol) en DCM (626 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (42,8 g, 225 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. A la mezcla de reacción se le agregó N,N-dimetiletilendiamina (26,4 ml, 245 mmol) y se agitó durante 30 min para consumir el cloruro de 4-metilbencensulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE/DCM/MeOH) para dar 41,0 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,08 (dtd, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,57 - 3,81 (m, 4 H) 5,12 (ddt, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,81 (d, 2 H).

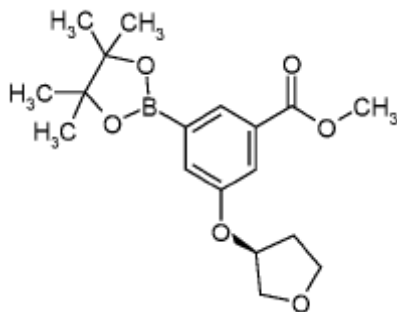
Producto intermedio 95: 3-bromo-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 1 (3,00 g, 13,0 mmol), el producto intermedio 6AZ (4,72 g, 19,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6,35 g, 19,5 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 80 °C hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró a través de Celite® y se lavó con DMF. El material filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 2,63 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 301 (M+H)⁺.

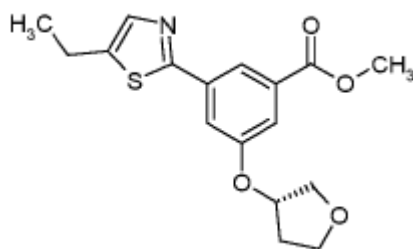
Producto intermedio 94: 3-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 95 (2,63 g, 8,73 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5,54 g, 21,8 mmol), acetato de potasio (3,00 g, 30,6 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio (II) (638 mg, 873 μmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La mezcla se filtró a través de Celite® y el material filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE/MeOH) para dar 4,36 g del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 349 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BD: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo

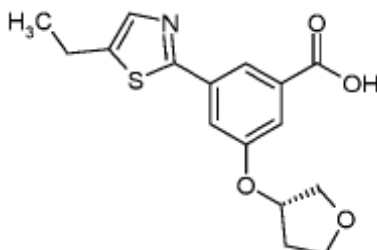


Una mezcla del producto intermedio 94 (1,00 g, 2,87 mmol), 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (662 mg, 3,45 mmol), dicloruro

de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio (II) (352 mg, 431 μ mol) y K_2CO_3 (6,9 ml, 1,0 M, 6,9 mmol) en THF (47 ml) se agitó a reflujo hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 327 mg (34 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,33 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BD: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico

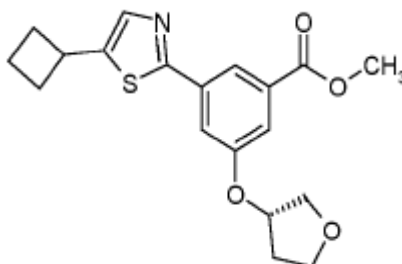


Una solución del producto intermedio 4BD (327 mg, 94 % de pureza, 922 μ mol) en MeOH (8,5 ml), THF (8,5 ml) y una solución acuosa de NaOH (920 μ l, 2,0 M, 1,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. Se agregó agua y el valor del pH se ajustó a pH: 2. La fase acuosa se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 299 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

10

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,10 min, MS ES+ m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BE: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



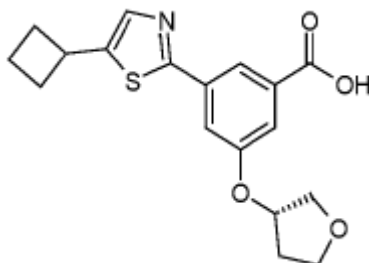
15

Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 94 (1,00 g, 2,87 mmol) con 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (648 mg, 3,73 mmol) dio 410 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,46 min, MS ES+ m/z = 360 (M+H)⁺.

20

Producto intermedio 5BE: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico

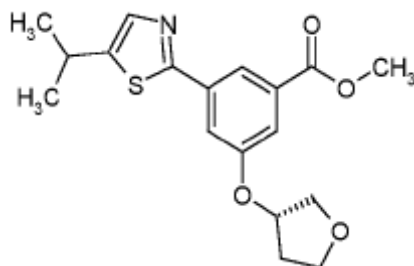


Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BE (410 mg, 94 % de pureza, 1,07 mmol) dio 413 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

25

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,22 min, MS ES+ m/z = 346 (M+H)⁺.

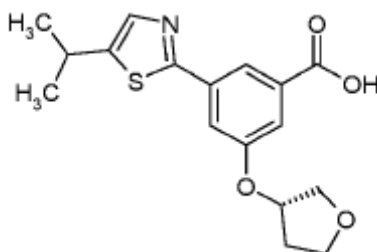
Producto intermedio 4BF: 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 94 (1,00 g, 2,87 mmol) con 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (710 mg, 3,45 mmol) dio 374 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,41 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

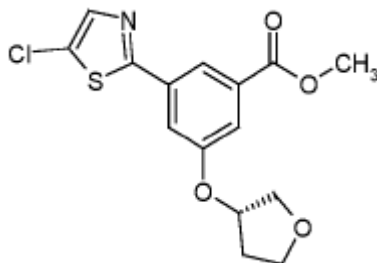
Producto intermedio 5BF: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BF (374 mg, 94 % de pureza, 1,01 mmol) dio 333 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

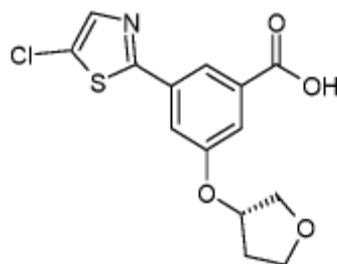
Producto intermedio 4BG: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 94 (500 mg, 1,44 mmol) con 2,5-dicloro-1,3-tiazol (288 mg, 1,87 mmol) dio 347 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,36 min, MS ES+ m/z = 340 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BG: ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico

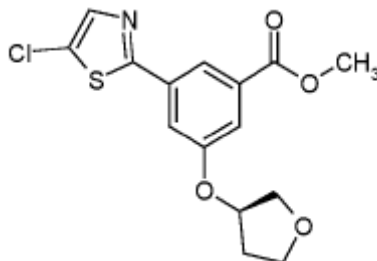


20 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BG (347 mg, 1,02 mmol) dio 300 mg (90 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se

usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,12 min, MS ES+ m/z = 326 (M+H)⁺.

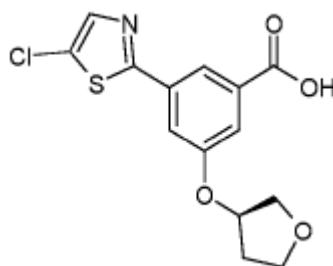
Producto intermedio 4BH: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoato de metilo



- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 8 al producto intermedio 4BA, la reacción del producto intermedio 8 (500 mg, 1,44 mmol) con 2,5-dicloro-1,3-tiazol (288 mg, 1,87 mmol) dio 249 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título.

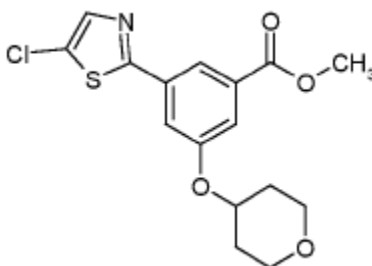
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,36 min, MS ES+ m/z = 340 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BH: ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoico



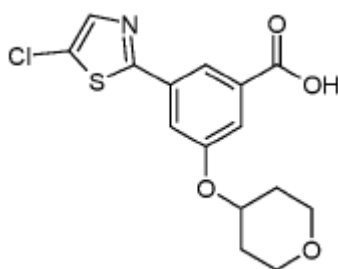
- 10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BA al producto intermedio 5BA, la saponificación del producto intermedio 4BH (239 mg, 703 μmol) dio 282 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 326 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BI: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzoato de metilo



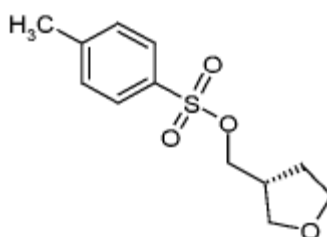
- 15 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 14W (500 mg, 1,38 mmol) con 2,5-dicloro-1,3-tiazol (255 mg, 1,66 mmol) dio 380 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,42 min, MS ES+ m/z = 354 (M+H)⁺.

- 20 **Producto intermedio 5BI:** ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BI (300 mg, 848 μ mol) dio 353 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 340 (M+H)⁺.

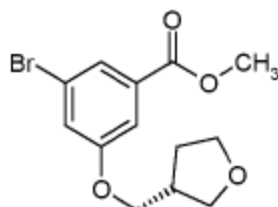
- 5 **Producto intermedio 6BA:** 4-metilbencenosulfonato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetilo



Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetanol (5,4 g, 52,87 mmol) con cloruro de 4-metilbencensulfonilo (11,09 g, 58,16 mmol) dio 12,26 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,02 min, MS ES+ m/z = 257 (M+H)⁺.

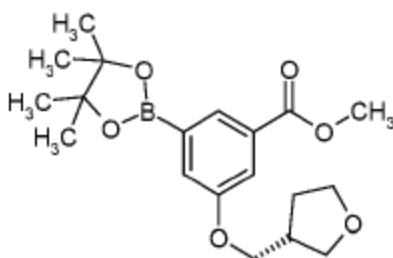
Producto intermedio 97: 3-bromo-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 1 y 6AZ para dar el producto intermedio 95, la reacción del producto intermedio 1 (2,25 g, 9,75 mmol) con el producto intermedio 6BA (3,0 g, 11,7 mmol) dio 3,44 g del compuesto del título.

- 15 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 317 (M+H)⁺.

Producto intermedio 96: 3-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



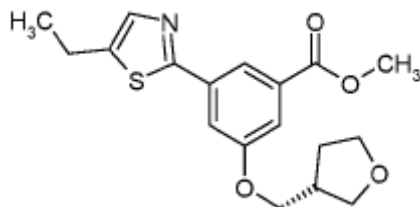
- 20 Análogamente a la conversión del producto intermedio 95 al producto intermedio 94, la reacción del producto intermedio 97 (4,11 g, 13,0 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (8,28 g, 32,6 mmol) dio 5,16 g del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,43 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,26 - 1,33 (m, 12 H) 1,61 - 1,74 (m, 1 H) 1,92 - 2,11 (m, 1 H) 2,56 - 2,75 (m, 1

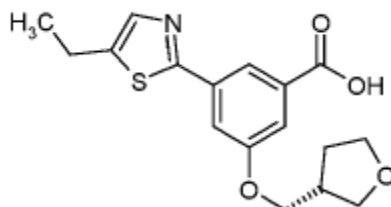
H) 3,53 (dd, 1 H) 3,65 (d, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (d, 1 H) 4,00 (d, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,84 (d, 1 H).

Producto intermedio 4BJ: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



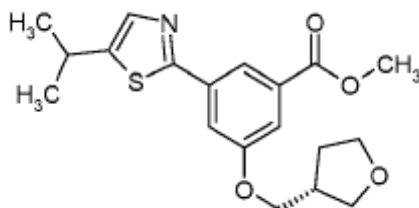
- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 96 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (583 mg, 3,04 mmol) dio 493 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,38 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BJ: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



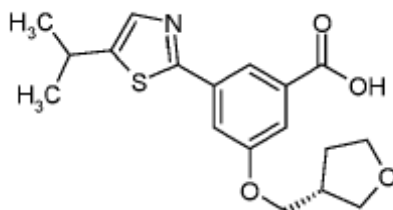
- 10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BJ (490 mg, 94 % de pureza, 1,33 mmol) dio 448 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,15 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

- 15 **Producto intermedio 4BK:** 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo

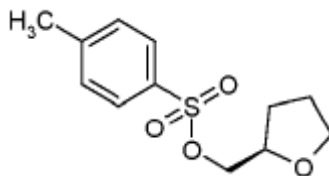


- Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 96 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (626 mg, 3,04 mmol) dio 445 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título.
20 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,46 min, MS ES+ m/z = 362 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BK: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico

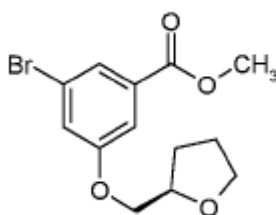


- Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BK (450 mg, 94 % de pureza, 1,17 mmol) dio 400 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
25 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,23 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6BB: 4-metilbencenosulfonato de (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilo

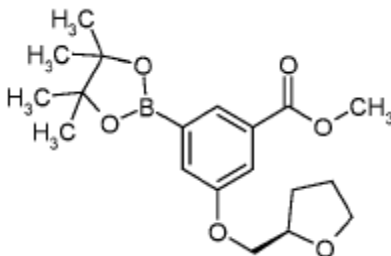
Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol (4,00 g, 39,2 mmol) con cloruro de 4-metilbencensulfonilo (8,21 g, 43,1 mmol) dio 10,1 g del compuesto del título.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,05 min, MS ES+ m/z = 257 (M+H)⁺.

Producto intermedio 99: 3-bromo-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo

Análogamente a la reacción de los producto intermedios 1 y 6AZ para dar el producto intermedio 95, la reacción del producto intermedio 1 (4,94 g, 21,4 mmol) con el producto intermedio 6BB (6,58 g, 25,7 mmol) dio 6,26 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título.

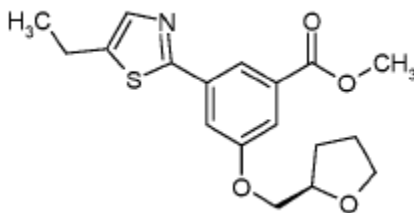
10

Producto intermedio 98: 3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Análogamente a la conversión del producto intermedio 95 al producto intermedio 94, la reacción del producto intermedio 99 (6,26 g, 19,9 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (12,6 g, 49,7 mmol) dio 6,26 g (87 % de rendimiento) del compuesto del título.

15

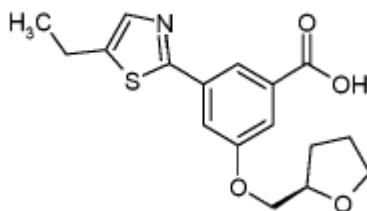
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,23 - 1,39 (m, 12 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H).

Producto intermedio 4BL: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo

Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 98 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (583 mg, 3,04 mmol) dio 182 mg (19 % de rendimiento) del compuesto del título.

25 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

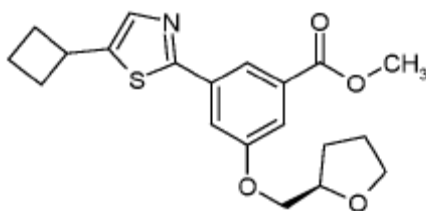
Producto intermedio 5BL: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BL (188 mg, 94 % de pureza, 509 μ mol) dio 185 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

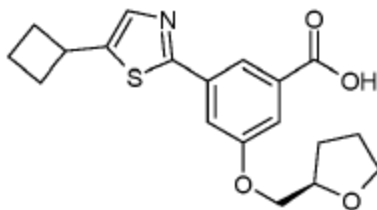
Producto intermedio 4BM: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 98 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (527 mg, 3,04 mmol) dio 329 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,52 min, MS ES+ m/z = 374 (M+H)⁺.

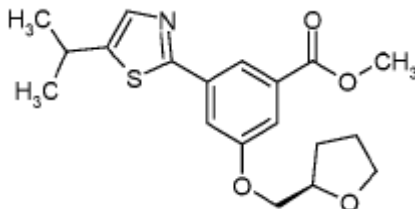
Producto intermedio 5BM: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BM (329 mg, 94 % de pureza, 828 μ mol) dio 316 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

15 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,30 min, MS ES+ m/z = 360 (M+H)⁺.

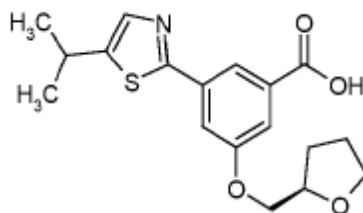
Producto intermedio 4BN: 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 98 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (626 mg, 3,04 mmol) dio 386 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,47 min, MS ES+ m/z = 362 (M+H)⁺.

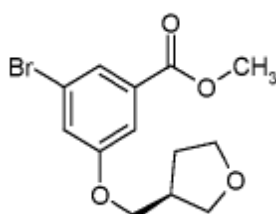
Producto intermedio 5BN: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BN (386 mg, 94 % de pureza, 1,00 mmol) dio 401 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

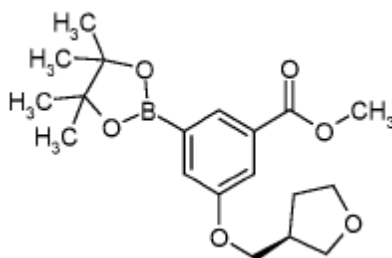
Producto intermedio 101: 3-bromo-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 1 y 6AZ para dar el producto intermedio 95, la reacción del producto intermedio 1 (4,85 g, 21,0 mmol) con el producto intermedio 17A (6,45 g, 25,2 mmol) dio 7,47 g del compuesto del título.

10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 315 (M+H)⁺.

Producto intermedio 100: 3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilmetoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

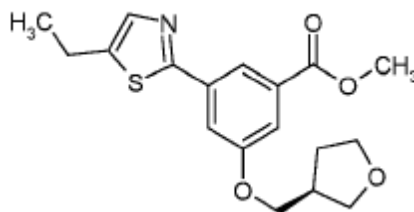


15 Análogamente a la conversión del producto intermedio 95 al producto intermedio 94, la reacción del producto intermedio 101 (7,47 g, 23,7 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (15,0 g, 59,3 mmol) dio 9,27 g del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,36 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,27 - 1,33 (m, 12 H) 1,63 - 1,78 (m, 1 H) 1,94 - 2,07 (m, 1 H) 2,56 - 2,72 (m, 1 H) 3,54 (dd, 1 H) 3,66 (d, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (dd, 2 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H).

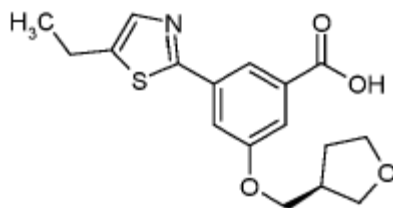
Producto intermedio 4BO: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



25 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 100 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (583 mg, 3,04 mmol) dio 538 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,38 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

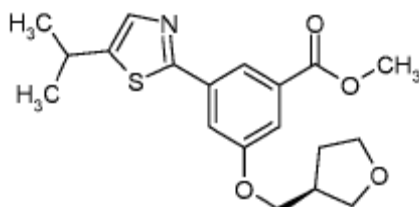
Producto intermedio 5BO: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BO (538 mg, 94 % de pureza, 1,46 mmol) dio 525 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,15 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

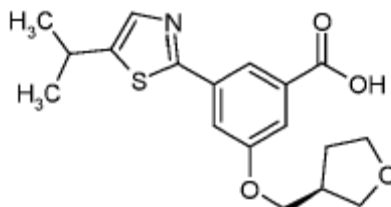
Producto intermedio 4BP: 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo



- 10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 100 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (626 mg, 3,04 mmol) dio 570 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,46 min, MS ES+ m/z = 362 (M+H)⁺.

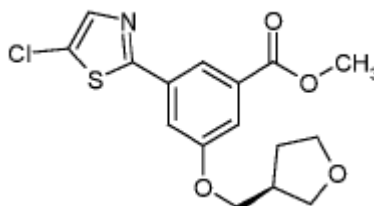
Producto intermedio 5BP: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



- 15 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BP (570 mg, 94 % de pureza, 1,48 mmol) dio 534 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,22 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

- 20 **Producto intermedio 4BQ:** 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoato de metilo

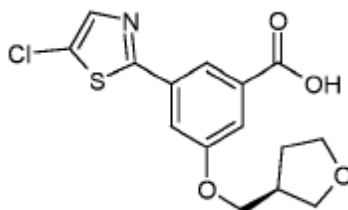


Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 100 (100 mg, 276 μmol) con 2,5-dicloro-1,3-tiazol (51,0 mg, 331 μmol) dio 77,8 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 25 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,42 min, MS ES+ m/z = 354 (M+H)⁺.
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,71 (d, 1 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (td, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,98 - 4,05 (m, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,96 - 8,06

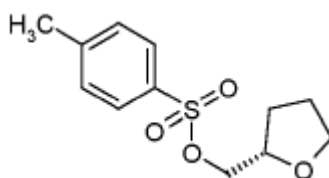
(m, 2 H).

Producto intermedio 5BQ: ácido 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzoico



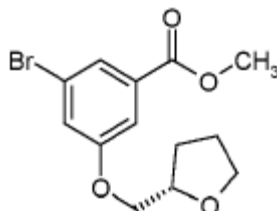
- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BQ (347 mg, 981 μ mol) dio 329 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 340 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6BC: 4-metilbencenosulfonato de (2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetilo



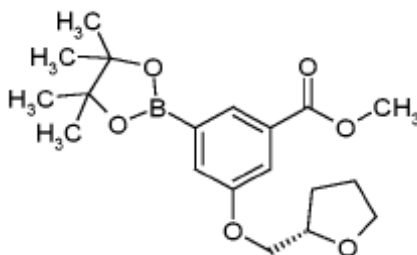
- 10 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol (3,00 g, 29,4 mmol) con cloruro de 4-metilbencensulfonilo (6,16 g, 32,3 mmol) dio 6,22 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 257 (M+H)⁺.

Producto intermedio 103: 3-bromo-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



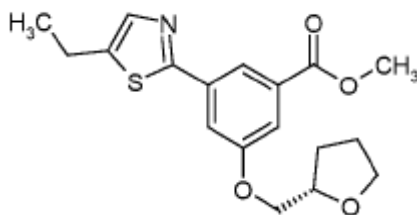
- 15 Análogamente a la reacción de los producto intermedios 1 y 6AZ para dar el producto intermedio 95, la reacción del producto intermedio 1 (4,94 g, 21,4 mmol) con el producto intermedio 6BC (6,58 g, 25,7 mmol) dio 4,08 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 315 (M+H)⁺.

- 20 **Producto intermedio 102:** 3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



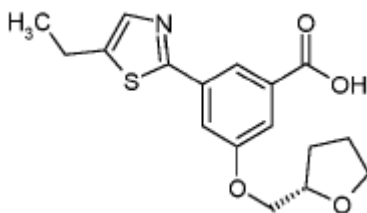
- 25 Análogamente a la conversión del producto intermedio 95 al producto intermedio 94, la reacción del producto intermedio 103 (4,08 g, 12,9 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (8,22 g, 32,4 mmol) dio 6,62 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,40 min, MS ES- m/z = 641 (M-H)⁻.

Producto intermedio 4BR: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



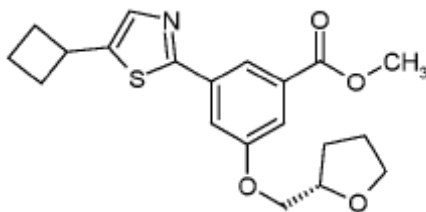
- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 102 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol (583 mg, 3,04 mmol) dio 480 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,40 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BR: ácido 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



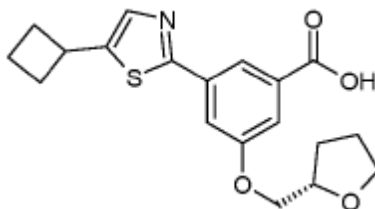
- 10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BR (480 mg, 94 % de pureza, 1,30 mmol) dio 552 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,19 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4BS: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



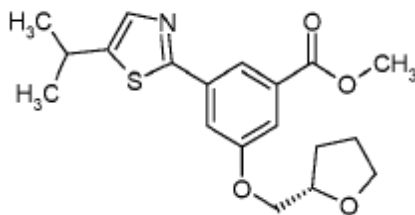
- 15 Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 102 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-cloro-5-ciclobutil-1,3-tiazol (527 mg, 3,04 mmol) dio 590 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,52 min, MS ES+ m/z = 374 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BS: ácido 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



- 20 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BS (594 mg, 94 % de pureza, 1,50 mmol) dio 634 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 360 (M+H)⁺.

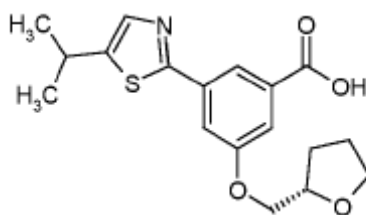
- 25 **Producto intermedio 4BT:** 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoato de metilo



Análogamente a la conversión del producto intermedio 94 al producto intermedio 4BD, la reacción del producto intermedio 102 (1,00 g, 2,76 mmol) con 2-bromo-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol (626 mg, 3,04 mmol) dio 485 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,47 min, MS ES+ m/z = 362 (M+H)⁺.

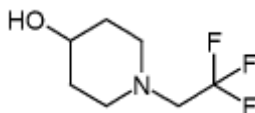
Producto intermedio 5BT: ácido 3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BT (490 mg, 94 % de pureza, 1,27 mmol) dio 444 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

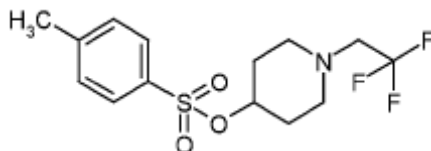
10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 348 (M+H)⁺.

Producto intermedio 104: 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ol



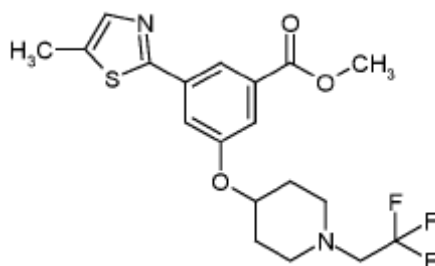
15 Una mezcla de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona (2,40 g, 13,2 mmol), NaBH₄ (1,50 g, 39,7 mmol) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se redujeron a sequedad a presión reducida para dar 2,14 g (88 % de rendimiento) que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 6BD: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo



20 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción del producto intermedio 104 (2,14 g, 11,7 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,45 g, 12,9 mmol) dio 3,70 g (94 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,59 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,70 (m, 2 H) 3,14 (q, J = 10,31 Hz, 2 H) 4,52 (dt, 1 H) 7,47 (d, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H).

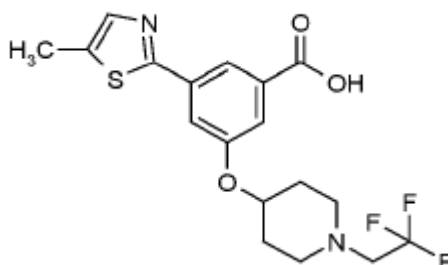
Producto intermedio 4BU: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzoato de metilo



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 3A y 6AY para dar el producto intermedio 4AZ, la reacción del producto intermedio 3 (1,89 g, 7,59 mmol) con el producto intermedio 6BD (3,7 g, 90 % de pureza, 9,87 mmol) dio 2,0 g (64 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,69 (d, 2 H) 1,93 (d, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,78 - 2,92 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,55 - 4,69 (m, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,97 (t, 1 H).

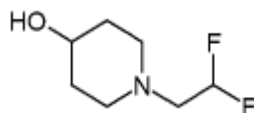
Producto intermedio 5BU: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzoico



10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BU (2,0 g, 4,83 mmol) dio 1,9 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

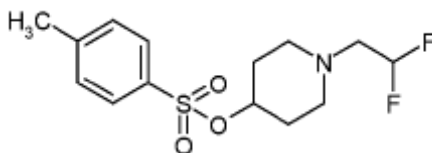
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,58 - 1,77 (m, 2 H) 1,95 (dd, 2 H) 2,57 - 2,69 (m, 2 H) 2,76 - 2,94 (m, 2 H) 3,20 (q, 2 H) 4,46 - 4,67 (m, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,95 (t, 1 H).

Producto intermedio 105: 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol



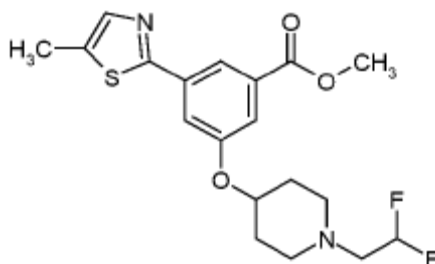
15 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 104, la reducción de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ona (2,70 g, 16,5 mmol) dio 2,20 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

Producto intermedio 6BE: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilo



20 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción del producto intermedio 105 (2,20 g, 13,3 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,79 g, 14,7 mmol) dio 4,80 g del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,86 min, MS ES+ m/z = 320 (M+H)⁺.

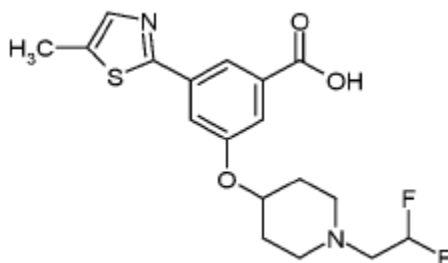
Producto intermedio 4BV: 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 3A y 6AY para dar el producto intermedio 4AZ, la reacción del producto intermedio 3 (2,25 g, 9,02 mmol) con el producto intermedio 6BE (4,80 g, 90 % de pureza, 13,5 mmol) dio 2,1 g (59 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,94 min, MS ES+ m/z = 397 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BV: ácido 3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

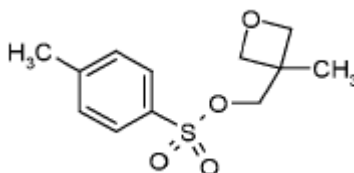


Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BV (2,10 g, 5,30 mmol) dio 600 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

10

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,76 y 0,83 min, MS ES+ m/z = 383 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6BF: 4-metilbencenosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo

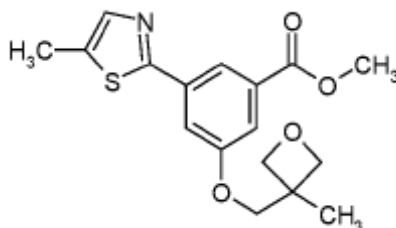


Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (3-metiloxetan-3-il)metanol (630 mg, 6,17 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,29 g, 6,79 mmol) dio 1,20 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,23 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 4,15 - 4,20 (m, 2 H) 4,22 - 4,28 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H).

Producto intermedio 4BW: 3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

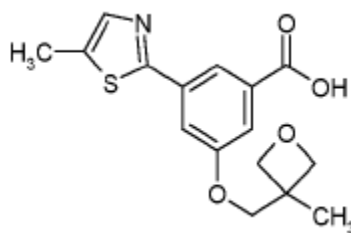


20

Análogamente a la reacción de los productos intermedios 3A y 6AY para dar el producto intermedio 4AZ, la reacción del producto intermedio 3 (200 mg, 802 μmol) con el producto intermedio 6BF (308 mg, 1,20 mmol) dio 80,0 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título.

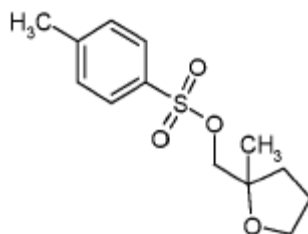
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,24 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5BW: ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

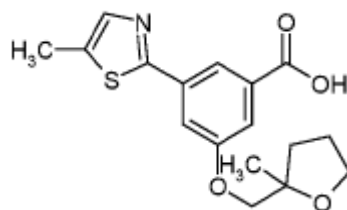


- 5 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BW (80,0 mg, 240 μ mol) dio 75,0 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,03 min, MS ES+ m/z = 320 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6BG: 4-metilbencenosulfonato de (2-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo, mezcla de dos enantiómeros

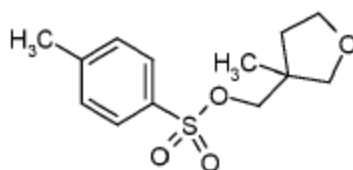


- 10 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanol racémico (944 mg, 8,13 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,70 g, 8,94 mmol) dio 1,68 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,99 - 1,12 (s, 3 H) 1,47 - 1,65 (m, 1 H) 1,66 - 1,89 (m, 3 H) 2,37 - 2,47 (s, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 2 H) 7,49 (d, 2 H) 7,72 - 7,96 (d, 2 H).
- 15 **Producto intermedio 5BX:** ácido 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos enantiómeros



- 20 Una mezcla del producto intermedio 3 (400 mg, 1,60 mmol), el producto intermedio 6BG (650 mg, 2,40 mmol) y Cs₂CO₃ (783 mg, 2,40 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla se filtró y el material filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 2,34 del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6BH: 4-metilbencenosulfonato de (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metilo, mezcla de dos enantiómeros

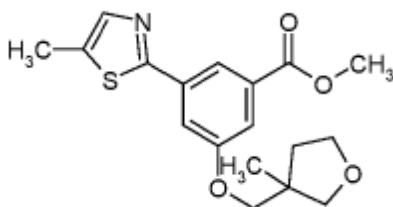


- 25 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol racémico (1,00 g, 8,61 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,81 g, 9,47 mmol) dio 2,00 g (82 % de rendimiento) del

compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 0,93 - 1,05 (m, 3 H) 1,54 (ddd, 1 H) 1,69 (ddd, 1 H) 2,37 - 2,47 (m, 3 H) 3,22 (d, 1 H) 3,45 (d, 1 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,80 (d, 2 H).

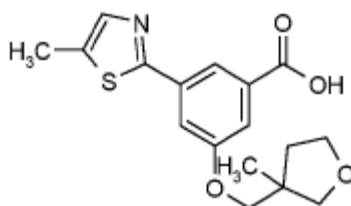
5 **Producto intermedio 4BY:** 3-[(3-metiltetrahydrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo, mezcla de dos enantiómeros



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 3A y 6AY para dar el producto intermedio 4AZ, la reacción del producto intermedio 3 (1,11 g, 4,44 mmol) con el producto intermedio 6BH (2,00 g, 90 % de pureza, 6,66 mmol) dio 1,10 g (75 % de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,37 min, MS ES+ m/z = 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

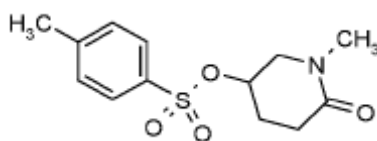
Producto intermedio 5BY: ácido 3-[(3-metiltetrahydrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos enantiómeros



15 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BY (1,10 g, 3,17 mmol) dio 700 mg (63 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,67 (ddd, 1 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,98 (t, 1 H).

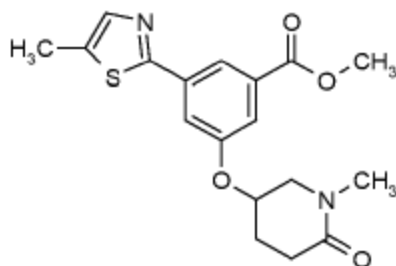
Producto intermedio 4BI: 4-metilbencenosulfonato de 1-metil-6-oxopiperidin-3-ilo, mezcla de dos enantiómeros



20 Análogamente a la síntesis de producto intermedio 6AZ, la reacción de 5-hidroxi-1-metilpiperidin-2-ona racémica (800 mg, 6,19 mmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,33 g, 6,81 mmol) dio 1,33 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título.

25 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,74 - 1,87 (m, 1 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 2,15 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,53 (dd, 1 H) 4,88 - 5,02 (m, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H).

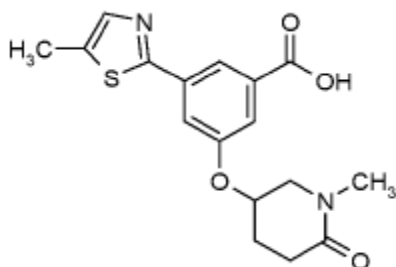
Producto intermedio 4BZ: 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo, mezcla de dos enantiómeros



Análogamente a la reacción de los productos intermedios 3A y 6AY para dar el producto intermedio 4AZ, la reacción del producto intermedio 3 (702 mg, 2,82 mmol) con el producto intermedio 4BI (1,33 g, 90 % de pureza, 4,22 mmol) dio 350 mg (34 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,06 (s. a., 2 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 3,41 - 3,46 (m, 1 H) 3,65 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,99 - 5,13 (m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

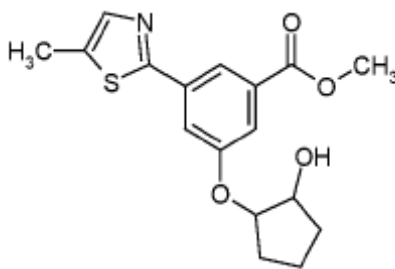
Producto intermedio 5BZ: ácido 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos enantiómeros



- 10 Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4BZ (350 mg, 971 μmol) dio 330 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,01 - 2,10 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,79 - 2,84 (m, 3 H) 3,39 - 3,45 (m, 2 H) 3,66 (dd, 1 H) 5,05 (m, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H).

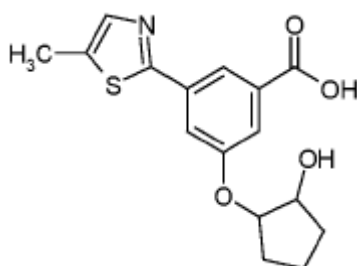
- 15 **Producto intermedio 4CA:** 3-[(2-hidroxiciclopentil)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo, mezcla de dos trans estereoisómeros



- 20 Una mezcla del producto intermedio 3 (360 mg, 1,44 mmol), 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (182 mg, 2,17 mmol), KOtBu (16,2 mg, 144 μmol) en DMF (11 ml) se agitó a 130 °C durante 6 horas. A esta mezcla se le agregó agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 800 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

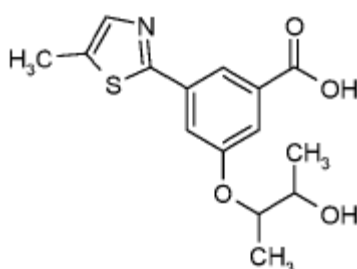
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,21 min, MS ES+ m/z = 334 (M+H)⁺.

- 25 **Producto intermedio 5CA:** ácido 3-[(2-hidroxiciclopentil)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos estereoisómeros trans



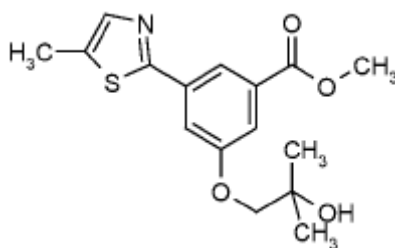
Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4CA (500 mg, 1,50 mmol) dio 380 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.

- 5 **Producto intermedio 5CB:** ácido 3-[(3-hidroxiбутан-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos estereoisómeros trans



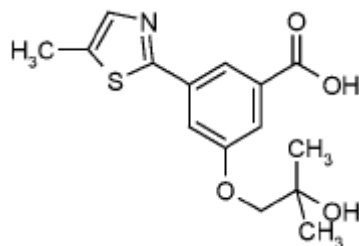
- 10 El producto intermedio 3 (600 mg, 2,4 mmol) y cis-2,3-epoxibutano (840 μ l, 9,6 mmol) en THF (18,0 ml) se trataron con NaOH (14,4 ml, 1,0 M, 14,4 mmol) y se calentaron a reflujo durante 72 horas. El valor del pH se ajustó a pH: 5, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 1,30 g del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
CLEM, procedimiento 1, tr: 0,97 min, MS ES+ m/z = 308 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4CC: 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



- 15 Una mezcla del producto intermedio 3 (221 mg, 887 μ mol), 2,2-dimetiloxirano (320 mg, 4,43 mmol) y K₂CO₃ (245 mg, 1,77 mmol) en DMSO (17 ml) se agitó durante 3 horas a 130 °C. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para dar 230 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título.

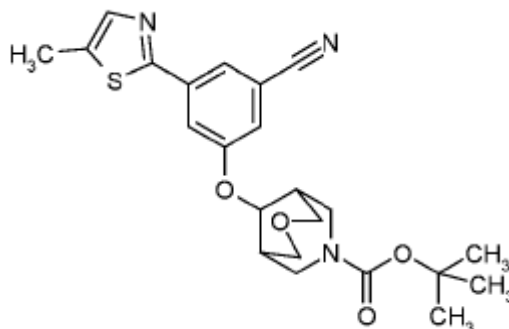
- 20 **Producto intermedio 5CC:** ácido 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



Análogamente a la conversión del producto intermedio 4BD al producto intermedio 5BD, la saponificación del producto intermedio 4CC (230 mg, 716 μ mol) dio 180 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título el cual se

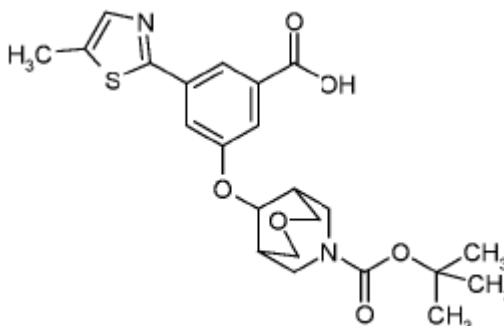
usó sin más purificación.

Producto intermedio 106: 9-[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo, mezcla de dos estereoisómeros (syn/anti)



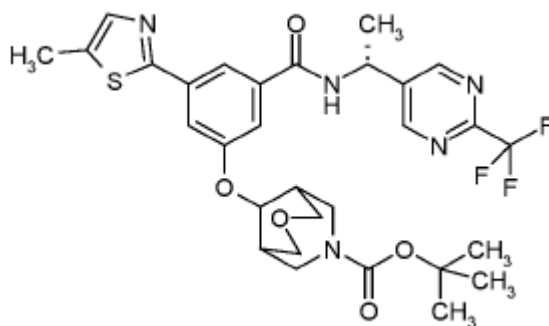
- 5 A una solución de 9-hidroxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de dos estereoisómeros (syn/anti), 900 mg, 3,70 mmol) en DMF (12 ml) se le agregó NaH (148 mg, 60 % de pureza, 3,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó el producto intermedio 26 (621 mg, 2,85 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua cuidadosamente, la mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 665 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,40 min, MS ES+ m/z = 442 (M+H)⁺.

- 15 **Producto intermedio 107:** ácido 3-[[7-(*tert*-butoxicarbonil)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, mezcla de dos estereoisómeros (syn/anti)



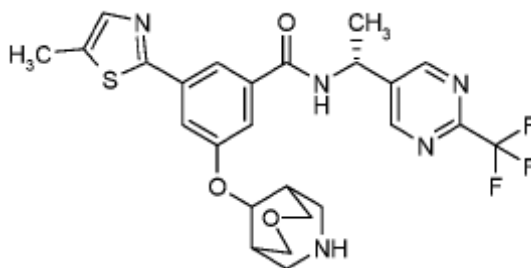
- 20 A una solución del producto intermedio 106 (670 mg, 1,52 mmol) en DMSO (5 ml) se le agregó hidróxido de sodio (7,6 ml, 2,0 M, 15 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se acidificó con solución acuosa de HCl 2 M y el valor del pH se ajustó a pH: 5. La solución se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 808 mg del compuesto del título el cual se usó sin más purificación.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 1,23 min, MS ES+ m/z = 461 (M+H)⁺.

Producto intermedio 108: 9-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo, mezcla de dos estereoisómeros (syn/anti)



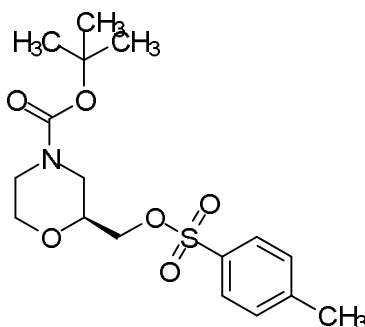
- Una mezcla del producto intermedio 107 (1,61 g, 3,50 mmol), el producto intermedio VI (1:1) (1,11 g, 4,89 mmol), HATU (3,19 g, 8,39 mmol) y DIPEA (3,0 ml, 17 mmol) en DMF (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para dar 1,35 g (58 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 5 CLEM, procedimiento 1, tr: 1,38 min, MS ES+ m/z = 634 (M+H)⁺.

Producto intermedio 109: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, mezcla de dos estereoisómeros (syn/anti)

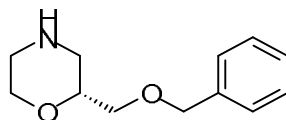


- 10 Una mezcla del producto intermedio 108 (1,32 g, 2,08 mmol) y TFA (3,2 ml, 42 mmol) en DCM (110 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para dar (818 mg, 73 % de rendimiento) del compuesto del título.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 0,90 min, MS ES+ m/z = 534 (M+H)⁺.
- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,11 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 2 H) 3,54 - 3,67 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 2 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,18 - 5,37 (m, 1 H) 7,66 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 9,12 (d, 2 H) 9,17 - 9,28 (m, 1 H).

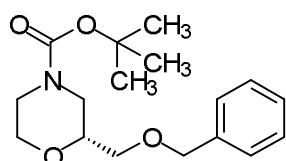
Producto intermedio 6CD: (2S)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metilo morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 A (2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 23 mmol), TEA (4,8 ml, 34,5 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (210 mg, 2,2 mmol) en DCM (60 ml) se le agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (6,6 g, 34,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (1,5 ml, 13,8 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencensulfonilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M y agua. La fracción orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 10,1 g (99 %rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo,
- 25 que solidificó al dejarse en reposo.
- RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,38 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,55 - 2,71 (m, 1H), 2,71 - 2,89 (m, 1H), 3,24 - 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,59 - 3,84 (m, 3H), 3,92 - 4,14 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

Producto intermedio 110: (2R)-2-[(benciloxi)metil]morfolina

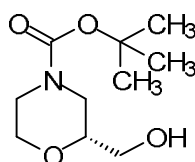
A una mezcla en agitación de (2R)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (27,7 g, 0,17 mol) y NaOH (54,0 g, 1,3 mol) en agua (130 ml) y MeOH (50 ml) se le agregó hidrogenosulfato de 2-aminoetilo (100 g, 0,7 mol) en porciones. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se trató con otra porción de NaOH (40,5 g, 1,0 mol), seguida por tolueno (200 ml) y se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con tolueno y agua. La fase de tolueno se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Producto intermedio 111: (2R)-2-[(benciloxi)metil]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución del producto intermedio 110 en acetona (400 ml) y agua (120 ml) se enfrió a 0 °C y se le agregó carbonato de potasio (70 g, 0,5 mol) seguido por dicarbonato de di-*tert*-butilo (44 g, 0,2 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La acetona se eliminó a presión reducida y la solución acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 0-25 % en una columna de gel de sílice preempaquetada de 340 g) para dar 19,8 g (38 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

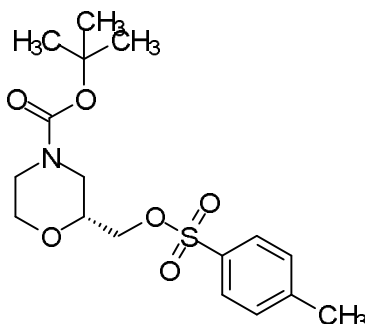
RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,39 – 7,27 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,03 – 3,73 (m, 3H), 3,69 – 3,34 (m, 4H), 3,05 – 2,86 (m, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,27 min, MS (IEN pos): m/z = 252 (M-tBu)⁺.

Producto intermedio 112: (2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

El producto intermedio 111 (19,8 g, 64,4 mmol) se agitó en atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd al 10 %/C (1,98 g, 1,86 mmol) durante 16 h. El catalizador se eliminó mediante filtración al vacío y el material filtrado se concentró a presión reducida para dar 13,98 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro, que cristalizó al dejarse en reposo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 3,98 – 3,75 (m, 3H), 3,73 – 3,41 (m, 4H), 3,03 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 1H), 2,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

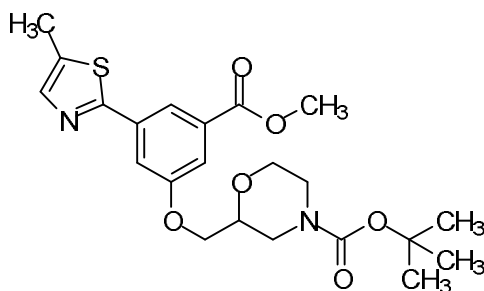
Producto intermedio 6CE: (2R)-2-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

El producto intermedio 112 (5,96 g, 27,4 mmol), trietilamina (5,74 ml, 41,1 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (262 mg, 2,74 mmol) se agitaron en diclorometano (62 ml), luego se agregó cloruro de 4-toluenosulfonilo (7,85 g, 41,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se trató con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (1,81 ml, 16,5 mmol) para consumir el cloruro de 4-toluenosulfonilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (2 x 100 ml) y agua (50 ml). La fracción orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (11,4 g, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,02 (qd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,74 (m, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,28 min, MS (IEN pos): m/z = 394 (M+Na)⁺.

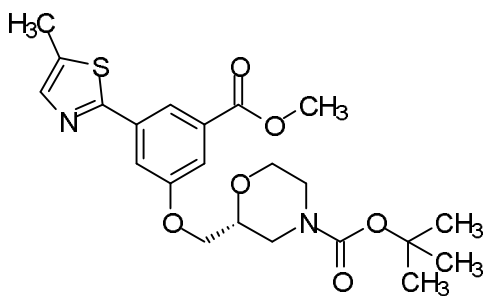
Producto intermedio 4CF: 2-[[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



El producto intermedio 3 (300 mg, 1,2 mmol), 2-([[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (424,2 mg, 1,14 mmol) y carbonato de cesio (439,4 mg, 1,32 mmol) se agitaron en acetonitrilo (5 ml) a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El material filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 5-70 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 331,1 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 5H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,07 – 2,80 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

Producto intermedio 4CE: (2R)-2-[[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



El producto intermedio 3 (23,17 g, 70,6 mmol), el producto intermedio 6CE (28,9 g, 77,7 mmol) y carbonato de cesio (34,52 g, 105,9 mmol) se combinaron en acetonitrilo (300 ml) y se agitaron a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El material filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 0-50 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 340 g) para dar 27,22 g (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

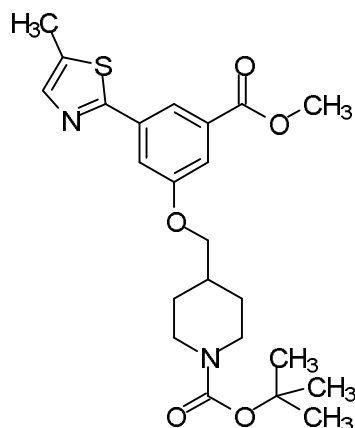
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,18 – 3,78 (m, 11H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,40 min, MS (IEN pos): m/z = 449 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 4CE, se prepararon los siguientes intermediarios usando los materiales de partida fenol y tosilato correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
4CD		(2S)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]morfoli n-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (m, 3H), 3,95 – 3,75 (m, 6H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,08 – 2,80 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,36 min, MS (IEN pos) m/z = 449 (M+H) ⁺ .
4CH		(2R)-2-[[3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(metoxicarbonil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,72 – 3,02 (m, 4H), 3,38 – 3,56 (m, 1H), 3,61 – 3,80 (m, 2H), 3,80 – 4,02 (m, 5H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,68 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (t, J = 1,4 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,51 min, MS (IEN pos): m/z = 463 (M+H) ⁺ .
4CI		(2S)-2-[[3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(metoxicarbonil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,47 min, MS (IEN pos): m/z = 463 (M+H) ⁺ .
4CJ		(2S)-2-[[3-(5-clorotiazol-2-il)-5-metoxicarbonil-fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 3H), 4,22 – 3,74 (m, 9H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,13 – 2,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,50 min, MS (IEN pos): m/z = 491 (M+Na) ⁺ .
4CK		(2R)-2-[[3-(5-clorotiazol-2-il)-5-metoxicarbonil-fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 4,14 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 1H), 3,99 – 3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,53 min, MS (IEN pos): m/z = 491 (M+H) ⁺ .

Producto intermedio 4CG: 4-[[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

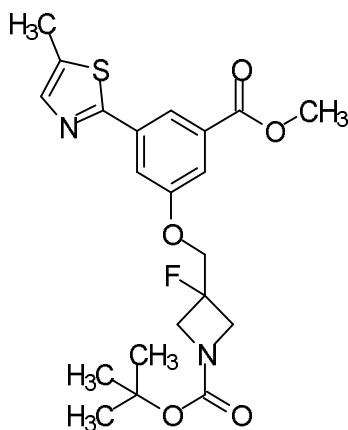


El producto intermedio 3 (300 mg, 1,20 mmol), 1-Boc-4-bromometilpiperidina (4,35 mg, 1,56 mmol) y carbonato de cesio (784 mg, 2,04 mmol) se combinaron en MeCN (5 ml) y se calentaron a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 0-40 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 272,2 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,71 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,84 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 – 1,23 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,50 min, MS (IEN pos): m/z = 447 (M+H)⁺.

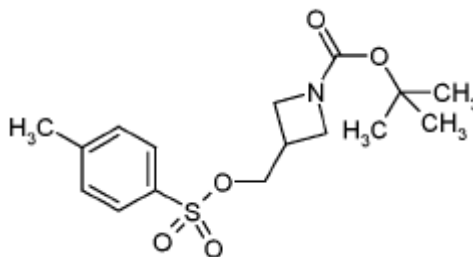
Producto intermedio 4CL: 3-fluoro-3-[[3-(metoxicarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución en agitación a 0 °C del producto intermedio 3 (300 mg, 1,201 mmol), 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (321 mg, 1,56 mmol) y trifenilfosfina (1,26 g, 4,81 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le agregó DIAD (472 µl, 2,41 mmol) por goteo. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se agregó más DIAD (200 µl, 1,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más DIAD (200 µl, 1,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano 0-100 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada) para dar 1,43 g (41 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El material se usó sin más purificación.

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 437 (M+H)⁺.

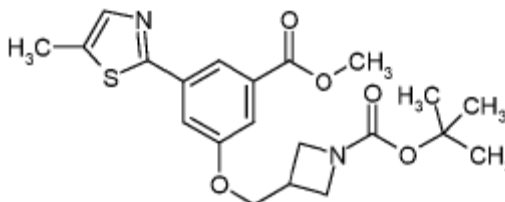
Producto intermedio 6CV: 3-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 3,20 mmol), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (672 mg, 3,52 mmol), TEA (670 μ l, 4,8 mmol), clorhidrato de trimetilamonio (30,6 mg, 320 μ mol) en DCM (3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 800 mg (73 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,34 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 3,46 (s. a., 2H), 3,74 - 3,91 (m, 2H), 4,16 (d, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,74 - 7,85 (m, 2H).

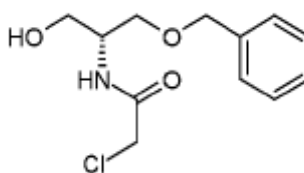
Producto intermedio 4CV: 3-[[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del producto intermedio 3 (389 mg, 1,56 mmol), el producto intermedio 6CV (389 mg, 1,56 mmol) y Cs_2CO_3 en DMF (11 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, se agregó agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 300 mg (46 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,38 - 1,44 (m, 9H), 2,90 - 3,05 (m, 1H), 3,66 - 3,80 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,93 - 4,04 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 8,00 (t, 1H).

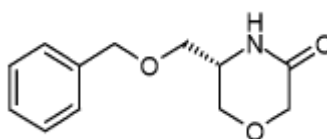
Producto intermedio 149: N-[(2R)-1-(benciloxi)-3-hidroxipropan-2-il]-2-cloroacetamida



Se disolvió (2R)-2-amino-3-(benciloxi)propan-1-ol (5,00 g, 27,6 mmol) en acetonitrilo (87 ml) y MeOH (16 ml) y se agregó TEA (4,6 ml, 33 mmol). La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó una solución de cloruro de cloroacetilo (2,4 ml, 30 mmol) en acetonitrilo por goteo. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) para dar 5,46 g (77 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ [ppm] 2,57 (s. a., 1 H) 3,51 - 3,71 (m, 3 H) 3,81 (dd, 1 H) 3,95 - 4,10 (m, 3 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 5 H).

Producto intermedio 150: (5S)-5-[(benciloxi)metil]morfolín-3-ona

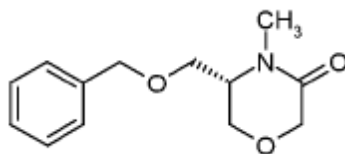


A una solución de *tert*-butóxido de potasio (980 mg, 8,73 mmol) en 2-metilbutan-2-ol se le agregó por goteo una solución del producto intermedio 149 (2,25 g, 8,73 mmol) en 2-metilbutan-2-ol a lo largo de dos horas. Después de 12 horas, se le agregó 1 equivalente más de *tert*-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h.

El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/ EtOH) para dar 1,50 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ [ppm] 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,56 (dd, 1 H) 3,63 (dd, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,87 (dd, 1 H) 4,16 (d, 2 H) 4,55 (d, 2 H) 6,33 (s. a., 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 5 H).

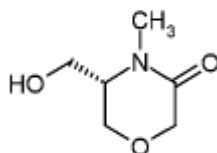
5 **Producto intermedio 151:** (5S)-5-[(benciloxi)metil]-4-metilmorfolin-3-ona



Una solución del producto intermedio 150 (619 mg, 2,8 mmol) en THF (25 ml) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (134 mg, 60 %, 3,36 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0 °C y se agregó MeI (870 μl , 14 mmol). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) se agregó a 0 °C y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se destiló a presión reducida para dar 650 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,90 min, MS ES+ m/z = 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

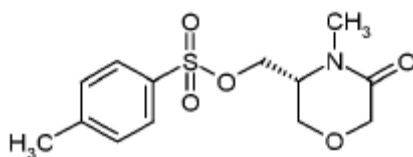
15 **Producto intermedio 152:** (5S)-5-(Hidroximetil)-4-metilmorfolin-3-ona



El producto intermedio 151 (617 mg, 2,62 mmol) se disolvió en EtOH, se le agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (92 mg, 20 % sobre carbono, 131 μmol) y se agitó durante 10 h en atmósfera de hidrógeno. Se agregó más $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,025 eq.) y la mezcla se agitó durante 3 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH. La fase orgánica se concentró a sequedad a presión reducida para dar 398 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ [ppm] 1,96 (t, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,29 (td, 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 3 H) 4,08 - 4,28 (m, 3 H).

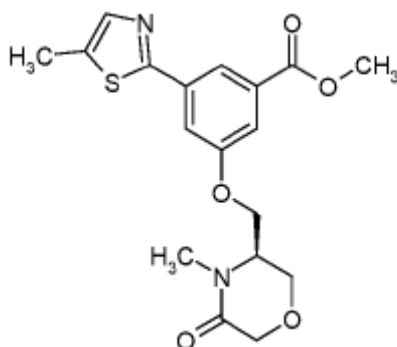
Producto intermedio 6CX: 4-metilbencenosulfonato de [(3R)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metilo



Una mezcla del producto intermedio 152 (322 mg, 2,22 mmol), TEA (460 μl , 3,3 mmol) y clorhidrato de trimetilamina en DCM se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (465 mg, 2,44 mmol) en 3 porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (290 μl , 2,7 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a sequedad para dar 505 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título.

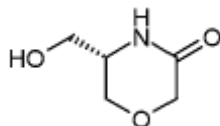
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 2,43 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,75 (d, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,82 (d, 2 H).

Producto intermedio 4CX: 3-[[[(3R)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



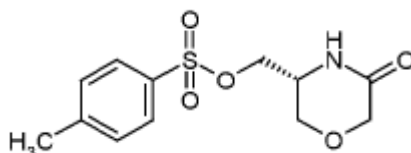
5 Una mezcla del producto intermedio 3 (280 mg, 1,12 mmol), el producto intermedio 6CX (505 mg, 1,69 mmol) y Cs_2CO_3 (550 mg, 1,69 mmol) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, se agregó agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces). Los materiales orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EtOAc) para dar 530 mg del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,09 min, MS ES+ m/z = 377 (M+H)⁺.

Producto intermedio 153: (5S)-5-(Hidroximetil)morfolin-3-ona



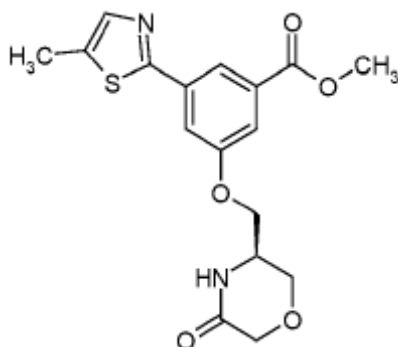
10 El producto intermedio 150 (650 mg, 2,94 mmol) se disolvió en MeOH (53 ml), se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (103 mg, al 20 % sobre carbono, 147 μmol) y se agitó durante 8 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOH y el material filtrado se concentró a presión reducida para dar 322 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.
 15 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 2,88 (s. a., 1 H) 3,59 - 3,79 (m, 4 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,06 - 4,25 (m, 2 H) 7,18 (s. a., 1 H).

Producto intermedio 6CY: 4-metilbencenosulfonato de [(3R)-5-oxomorfolin-3-il]metilo



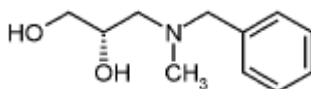
20 Una mezcla del producto intermedio 153 (322 mg, 2,46 mmol), TEA (510 μl , 3,7 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (23,5 mg, 246 μmol) en DCM (7,2 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (515 mg, 2,70 mmol) en 3 porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletilendiamina (320 μl , 2,9 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua a la mezcla en bruto y la fase acuosa recogida se extrajo con DCM (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar 526 mg (42 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.
 25 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,83 min, MS ES+ m/z = 286 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4CY: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3R)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]benzoato de metilo



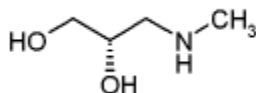
- 5 Una mezcla del producto intermedio 3 (306 mg, 1,23 mmol), el producto intermedio 6CY (526 mg, 1,84 mmol) y Cs_2CO_3 (601 mg, 1,84 mmol) en DMF (120 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) dio 834 mg del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,03 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

Producto intermedio 154: (2S)-3-[bencil(metil)amino]propan-1,2-diol



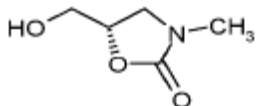
- 10 Una solución de (2R)-oxiran-2-ilmetanol (4,71 g, 63,6 mmol) y N-metil-1-fenilmetanamina (7,9 ml, 61 mmol) en MeOH (350 ml) se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 12,6 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,83 min, MS ES+ m/z = 196 (M+H)⁺.

Producto intermedio 155: (2S)-3-(Metilamino)propan-1,2-diol



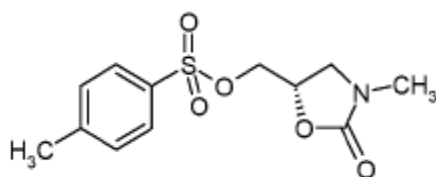
- 15 Una mezcla del producto intermedio 154 (12,6 g, 64,5 mmol) y paladio sobre carbono (4,12 g, 5 %, 1,94 mmol) en MeOH (78 ml) se hidrogenó a 0,5 MPa durante 18 h a 23 °C. La mezcla se filtró, se lavó con MeOH y el material filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 6,07 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 2,45 (s, 3 H) 2,63 - 2,70 (m, 1 H) 2,71 - 2,77 (m, 1 H) 2,89 - 2,98 (m, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,79 (ddt, 1 H).

Producto intermedio 156: (5S)-5-(Hidroximetil)-3-metil-1,3-oxazolidin-2-ona



- 25 A una mezcla del producto intermedio 155 (3,25 g, 30,9 mmol) y carbonato de dietilo (22 ml, 190 mmol) se le agregó *tert*-butoxido de potasio (173 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 100 °C y se evaporó a sequedad para dar 1,44 g (31% de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 2,72 (s, 3 H) 3,27 (dd, 1 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,53 (t, 2 H) 4,46 (ddd, 1 H) 5,09 (s, 1 H).

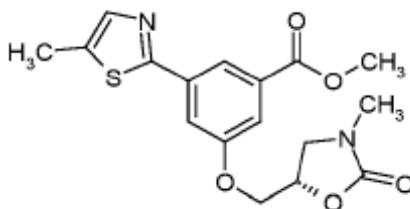
Producto intermedio 6CZ: 4-metilbencenosulfonato de [(5S)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo



Una mezcla del producto intermedio 156 (2,24 g, 17,1 mmol), TEA (3,6 ml, 26 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (163 mg, 1,71 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se trató con cloruro de 4-metilbencensulfonilo en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletilendiamina (2,2 ml, 20 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencensulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua, la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar 4,67 g (91 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 2,47 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,44 (dd, 1 H) 3,65 (t, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 4,61 - 4,73 (m, 1 H) 7,38 (d, 2 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H).

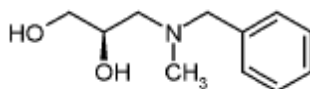
CLAR quiral analítica, procedimiento G: tiempo de retención: 5,04 min (78,4 %) y 5,48 min (21,6 %), valor de ee: 56,8 %.

Producto intermedio 4CZ: 3-[[[(5S)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



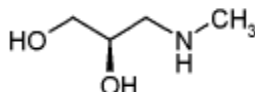
Una mezcla del producto intermedio 3 (582 mg, 2,34 mmol), el producto intermedio 6CZ (1,00 g, 3,50 mmol) y Cs₂CO₃ (1,14 g, 3,50 mmol) en DMF (17 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) para dar 844 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,07 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

Producto intermedio 157: (2R)-3-[bencil(metil)amino]propan-1,2-diol



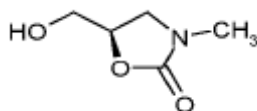
Una solución de (2S)-oxiran-2-ilmetanol (3,77 g, 50,9 mmol) y N-metil-1-fenilmetanamina (6,3 ml, 49 mmol) en MeOH (280 ml) se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 9,72 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,86 min, MS ES+ m/z = 196 (M+H)⁺.

Producto intermedio 158: (2R)-3-(Metilamino)propan-1,2-diol



Una mezcla del producto intermedio 157 (9,72 g, 49,8 mmol) y paladio sobre carbono (3,18 g, 5 %, 1,49 mmol) en MeOH (60 ml) se hidrogenó a 0,5 MPa durante 18 h a 23 °C. La mezcla se filtró, se lavó con MeOH y el material filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 5,35 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 2,43 - 2,47 (m, 3 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 1 H) 2,91 (s. a., 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,83 (m, 1 H).

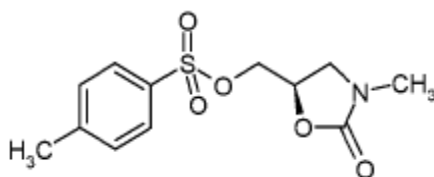
Producto intermedio 159: (5R)-5-(Hidroximetil)-3-metil-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución del producto intermedio 158 (2,58 g, 24,5 mmol) en carbonato de dietilo (18 ml, 150 mmol) se le agregó *tert*-butoxido de potasio (138 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 100 °C y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) para dar 861 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 2,72 (s, 3 H) 3,27 (dd, 1 H) 3,47 (dd, 1 H) 3,49 - 3,58 (m, 2 H) 4,40 - 4,51 (m, 1 H) 5,10 (t, 1 H).

Producto intermedio 6DA: 4-metilbencenosulfonato de [(5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo

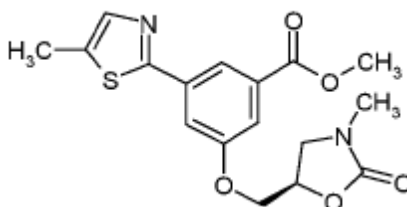


Una mezcla del producto intermedio 159 (2,74 g, 20,9 mmol), TEA (4,4 ml, 31 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (200 mg, 2,09 mmol) en DCM (61 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,38 g, 23,0 mmol) en 3 porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletilendiamina (2,7 ml, 25 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua, la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar 5,97 g (94 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,66 - 2,73 (m, 3 H) 3,17 (dd, 1 H) 3,57 (t, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,18 - 4,25 (m, 1 H) 4,69 (dt, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H).

CLAR quiral analítica, procedimiento G: tiempo de retención: 5,46 min (88,0 %) y 5,05 min (12,0 %), valor de ee: 76,0 %.

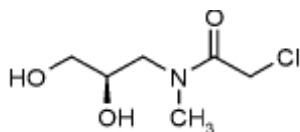
Producto intermedio 4DA: 3-[[[(5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 6DA (582 mg, 2,34 mmol), el producto intermedio 3 (1,00 g, 3,50 mmol) y Cs₂CO₃ (1,14 g, 3,50 mmol) en DMF (17 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, se le agregó agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) para dar 609 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,79 (s, 3 H) 3,33 (s, 2 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,82 - 4,93 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,66 (q, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

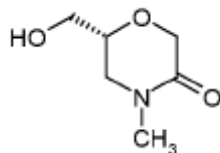
Producto intermedio 160: 2-cloro-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-N-metilacetamida



A una solución del producto intermedio 158 (2,80 g, 26,6 mmol) en acetonitrilo (84 ml) y MeOH (16 ml) se le agregó TEA (4,5 ml, 32 mmol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Una solución de cloruro de cloroacetilo (2,3 ml, 29 mmol) en acetonitrilo se agregó por goteo y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se destiló para dar 4,53 g (94 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,45 min, MS ES+ m/z = 183 (M+H)⁺.

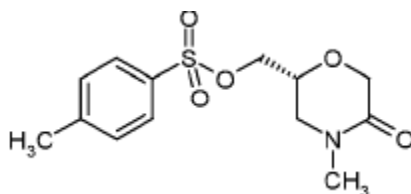
Producto intermedio 161: (6R)-6-(Hidroximetil)-4-metilmorfolin-3-ona



A una solución de *tert*-butoxido de potasio (5,60 g, 49,9 mmol) en 2-metilbutan-2-ol se le agregó por goteo una solución del producto intermedio 160 (4,53 g, 24,9 mmol) en 2-metilbutan-2-ol a lo largo de dos horas. Después de 4 horas se había completado la conversión. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/ EtOH) para dar 4,63 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 2,85 (s, 3 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,37 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (dq, 1 H) 4,01 - 4,06 (m, 2 H) 4,91 (t, 1 H).

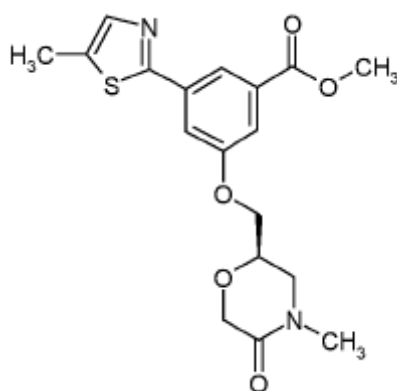
Producto intermedio 6DB: 4- metilbencenosulfonato de [(2R)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metilo



Una mezcla del producto intermedio 161 (4,63 g, 31,9 mmol), TEA (6,7 ml, 48 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (305 mg, 3,19 mmol) en DCM (94 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (6,69 g, 35,1 mmol) en 3 porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (4,2 ml, 38 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua, la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y la fase orgánica se concentró a sequedad para dar 3,43 g (36 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

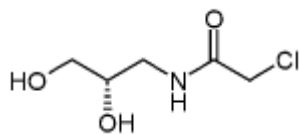
CLEM, procedimiento 1, tr: 0,90 min, MS ES+ m/z = 300 (M+H)⁺.

Producto intermedio 4DB: 3-[[[(2R)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



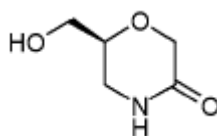
Una mezcla del producto intermedio 3 (1,90 g, 7,64 mmol), el producto intermedio 6DB (3,43 g, 11,5 mmol) y Cs₂CO₃ (3,73 g, 11,5 mmol) en DMF (56 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida para dar 2,76 g (96 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 377 (M+H)⁺.

Producto intermedio 162: 2-cloro-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida



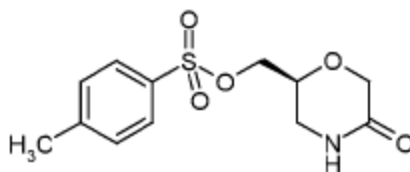
- 5 Se disolvió (2S)-3-aminopropan-1,2-diol (5,00 g, 54,9 mmol) en acetonitrilo (170 ml) y MeOH (32 ml) y se agregó TEA (9,2 ml, 66 mmol). La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó una solución de cloruro de cloroacetilo (4,8 ml, 60 mmol) en acetonitrilo, por goteo y la mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se destiló a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/ hexano/ MeOH) para dar 10,5 g del compuesto del título.

Producto intermedio 163: (6S)-6-(Hidroximetil)morfolin-3-ona



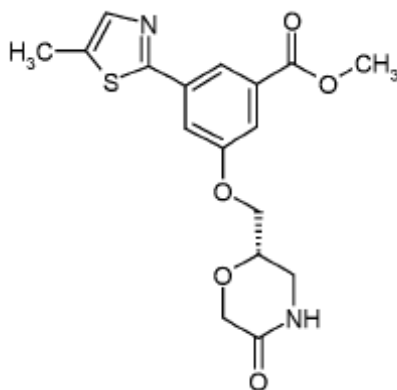
- 10 Se disolvió *tert*-butoxido de potasio (14,0 g, 125 mmol) en 2-metilbutan-2-ol. Una solución del intermedio 162 en 2-metilbutan-2-ol se agregó por goteo a lo largo de dos horas y la mezcla de reacción se agitó hasta completarse la conversión. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/ hexano) para dar 7,46 g (27 % de rendimiento).

Producto intermedio 6DC: 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxomorfolin-2-il]metilo



- 15 Una mezcla del producto intermedio 163 (7,46 g, 56,9 mmol), TEA (12 ml, 85 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (544 mg, 5,69 mmol) en DCM se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se le agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (11,9 g, 62,6 mmol) en 3 porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (7,5 ml, 68 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua, la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y la fase orgánica se concentró a sequedad a presión reducida para dar 5,23 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación.
- 20 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,86 min, MS ES+ m/z = 286 (M+H)+.

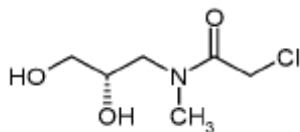
Producto intermedio 4DC: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2S)-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]benzoato de metilo



- 25 Una mezcla del producto intermedio 3 (3,05 g, 12,2 mmol), el producto intermedio 6DC (5,23 g, 18,3 mmol) y Cs₂CO₃ (5,97 g, 18,3 mmol) en DMF (89 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó y se agregó DCM y agua. La mezcla se extrajo con DCM (tres veces), las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/ EtOH) para dar 2,14 g (48 % de rendimiento) del compuesto del título.

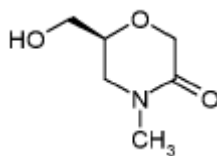
CLEM, procedimiento 1, tr: 1,00 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

Producto intermedio 164: 2-cloro-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-N-metilacetamida



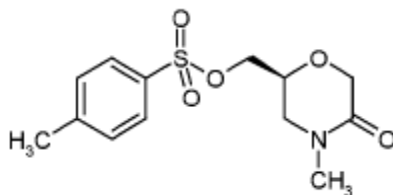
- 5 El producto intermedio 155 se disolvió en acetonitrilo (84 ml) y MeOH (16 ml), se agregó TEA (4,5 ml, 32 mmol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Una solución de cloruro de cloroacetilo (2,3 ml, 29 mmol) en acetonitrilo se agregó por goteo y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló a presión reducida para dar 8,64 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 165: (6S)-6-(Hidroximetil)-4-metilmorfolin-3-ona



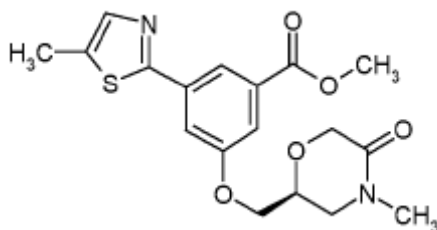
- 10 Se disolvió *tert*-butoxido de potasio (8,01 g, 71,4 mmol) en 2-metilbutan-2-ol. Una solución del producto intermedio 164 en 2-metilbutan-2-ol se agregó por goteo a lo largo de dos horas. La mezcla se agitó durante la noche y luego el disolvente de reacción se destiló a presión reducida para dar 3,63 g (53 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 6DD: 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metilo

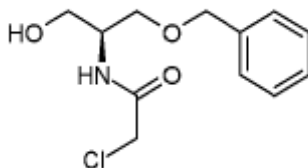


- 15 Una mezcla del producto intermedio 165 (4,00 g, 27,6 mmol), TEA (5,8 ml, 41 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (263 mg, 2,76 mmol) en DCM (81 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,78 g, 30,3 mmol) en 3 porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (3,6 ml, 33 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/MeOH) para dar 2,55 g (31 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 20 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,90 min, MS ES+ m/z = 300 (M+H)⁺.

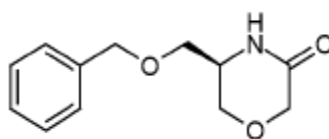
- 25 **Producto intermedio 4DD:** 3-[[[(2S)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



- 30 Una mezcla del producto intermedio 3 (1,42 g, 5,68 mmol), el producto intermedio 6DD (2,55 g, 8,52 mmol) y Cs₂CO₃ (2,78 g, 8,52 mmol) en DMF (41 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) para dar 1,57 g (73 % de rendimiento) del compuesto del título.
- CLEM, procedimiento 1, tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 377 (M+H)⁺.

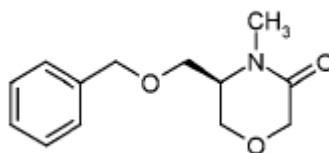
Producto intermedio 166: N-[(2S)-1-(benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il]-2-cloroacetamida

Se disolvió (2S)-2-amino-3-(benciloxi)propan-1-ol (5,00 g, 27,6 mmol) en acetonitrilo (87 ml) y MeOH (16 ml) y se agregó TEA (4,6 ml, 33 mmol). La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó una solución de cloruro de cloroacetilo (2,4 ml, 30 mmol) en acetonitrilo por goteo. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y los disolventes de reacción se destilaron para dar 10,91 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,83 min, MS ES+ m/z = 258 (M+H)⁺.

Producto intermedio 167: (5R)-5-[(benciloxi)metil]morfolin-3-ona

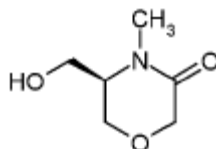
Se disolvió *tert*-butóxido de potasio (3,96 g, 35,3 mmol) en 2-metilbutan-2-ol. Una solución del intermediario 166 (5,68 g, 17,6 mmol) en 2-metilbutan-2-ol (160 ml en total) se agregó por goteo a lo largo de dos horas y la mezcla se agitó hasta completarse la conversión. El disolvente de reacción se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/EtOH) para dar 3,57 g (89 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,56 (dd, 1 H) 3,63 (dd, 1 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 3,87 (dd, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 4,49 - 4,60 (m, 2 H) 6,39 (s. a., 1 H) 7,29 - 7,43 (m, 5 H).

Producto intermedio 168: (5R)-5-[(benciloxi)metil]-4-metilmorfolin-3-ona

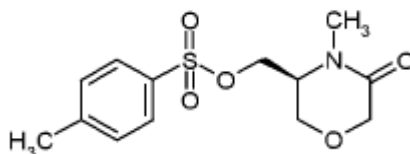
Una solución del producto intermedio 167 (2,00 g, 9,04 mmol) en THF (25 ml) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (434 mg, 60 % de pureza, 10,8 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó Mel (2,8 ml, 45 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada (50 ml) de NH₄Cl se agregó a 0 °C y los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida para dar 1,78 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] 3,03 (s, 3 H) 3,40 (ddd, 1 H) 3,62 - 3,81 (m, 3 H) 4,03 - 4,24 (m, 3 H) 4,51 - 4,61 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 5 H).

Producto intermedio 169: (5R)-5-(Hidroximetil)-4-metilmorfolin-3-ona

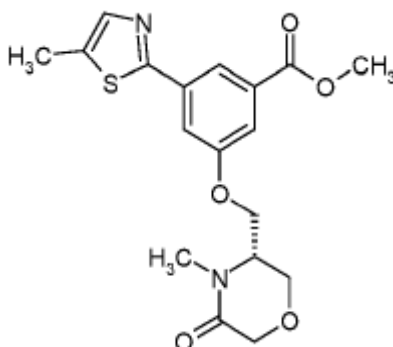
El producto intermedio 168 (1,78 g, 7,57 mmol) se disolvió en MeOH (140 ml), se agregó Pd(OH)₂ (266 mg, al 20 % sobre carbono, 378 μmol) y la mezcla se agitó durante 10 horas en atmósfera de hidrógeno. Se agregó otro 0,0025 equivalente de catalizador y la mezcla se agitó durante otras 3 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOH y el material filtrado a presión reducida para dar 1,12 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 6DE: 4-metilbencenosulfonato de [(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metilo



Una mezcla del producto intermedio 169, TEA (1,6 ml, 12 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (73,7 mg, 772 μ mol) en DCM (23 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,62 g, 8,49 mmol) en 3 porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletilendiamina (1,0 ml, 9,3 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencenosulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua a la mezcla y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/ hexano) para dar 917 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,89 min, MS ES+ m/z = 300 (M+H)⁺.

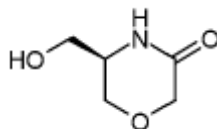
Producto intermedio 4DE: 3-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 3 (312 mg, 1,25 mmol), el producto intermedio 6DE (450 mg, 1,50 mmol) y Cs₂CO₃ (612 mg, 1,88 mmol) en DMF (6,3 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se destiló a presión reducida, se agregó agua y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/ hexano) para dar 294 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título.

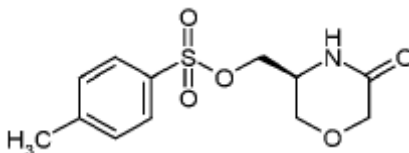
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 3,00 (s, 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 4,01 (d, 1 H) 4,08 (d, 2 H) 4,29 (d, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,02 (t, 1 H).

Producto intermedio 170: (5R)-5-(hidroximetil)morfolin-3-ona



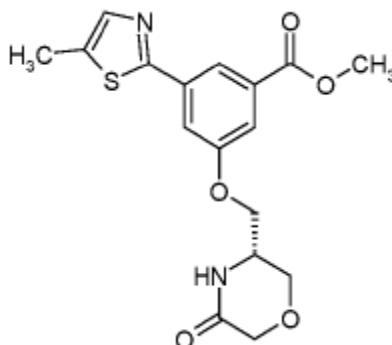
El producto intermedio 167 se disolvió en MeOH (120 ml), se agregó Pd(OH)₂ (244 mg, al 20 % sobre carbono, 348 μ mol) y se agitó durante 10 h en atmósfera de hidrógeno. Se agregaron otros 0,025 equivalentes de catalizador y la mezcla se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH. El material filtrado se concentró a presión reducida para dar 1,16 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Producto intermedio 6DF: 4-metilbencenosulfonato de [(3S)-5-oxomorfolin-3-il]metilo



Una mezcla del producto intermedio 170 (1,16 g, 8,85 mmol), TEA (1,8 ml, 13 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (84,5 mg, 885 μ mol) en DCM (26 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (1,86 g, 9,73 mmol) en 3 porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (1,2 ml, 11 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencensulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua a la mezcla, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/ EtOAc/MeOH) para dar 1,06 g (42 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,83 min, MS ES+ m/z = 286 (M+H)⁺.

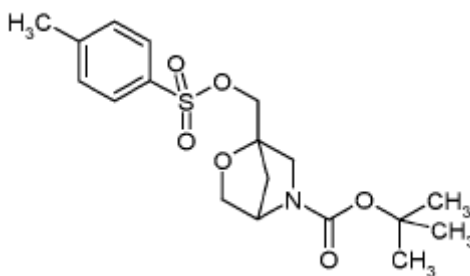
Producto intermedio 4DF: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3S)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]benzoato de metilo



Una mezcla del producto intermedio 3 (364 mg, 1,46 mmol), el producto intermedio 6DF (500 mg, 1,75 mmol) y Cs₂CO₃ (714 mg, 2,19 mmol) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, se agregó agua y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/ EtOAc/MeOH) para dar 349 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 3,76 (d, 1 H) 3,84 - 3,88 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,08 (dd, 1 H) 4,20 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,30 (d, 1 H).

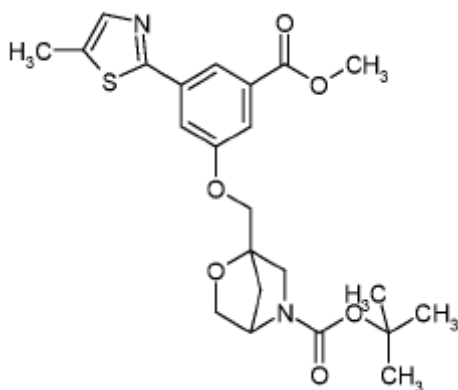
Producto intermedio 6DJ: 1-([[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de dos enantiómeros



Una mezcla de 1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,36 mmol), TEA (910 μ l, 6,5 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (41,7 mg, 436 μ mol) en DCM (13 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (915 mg, 4,80 mmol) en 3 porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetiletildiamina (570 μ l, 5,2 mmol) para consumir el cloruro de 4-metilbencensulfonilo sin reaccionar. Se agregó agua a la mezcla, la fase acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/EtOAc/MeOH) para dar 1,41 g (84 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 1,38 (d, 9 H) 1,63 - 1,82 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,04 - 3,24 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 4,37 (d, 3 H) 7,49 (d, 2 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H).

Producto intermedio 4DG: 1-[[[3-(metoxycarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de dos enantiómeros

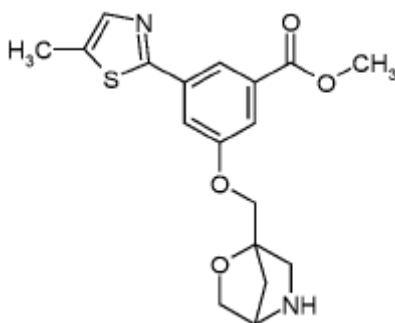


Una mezcla del producto intermedio 3 (450 mg, 1,81 mmol), el producto intermedio 6DJ, Cs_2CO_3 (882 mg, 2,71 mmol) y DMF (10 ml) se agitó a 90 °C hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las

5 fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/ EtOAc) para dar 635 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1,35 - 1,47 (m, 9 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 3,35 - 3,48 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,34 - 4,57 (m, 3 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 8,01 (t, 1 H).

10 **Producto intermedio 171:** 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetoxi)benzoato de metilo, en forma de una mezcla de dos enantiómeros

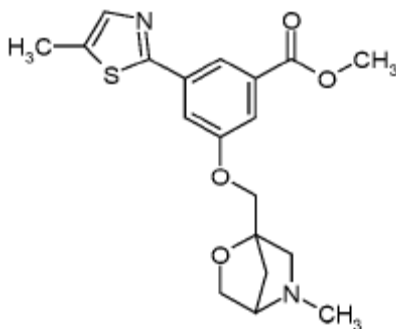


Una mezcla del producto intermedio 4DG, TFA (4,4 ml, 57 mmol) y DCM (44 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 530 mg del

15 compuesto del título, que se usó sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 2,02 (m, 1 H) 2,12 (m, 1 H) 3,35 (t, 2 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 3,97 - 4,18 (m, 2 H) 4,45 (s. a., 1 H) 4,50 - 4,67 (m, 2 H) 7,56 (dd, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

Producto intermedio 173: 3-[(5-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo, en forma de una mezcla de dos enantiómeros

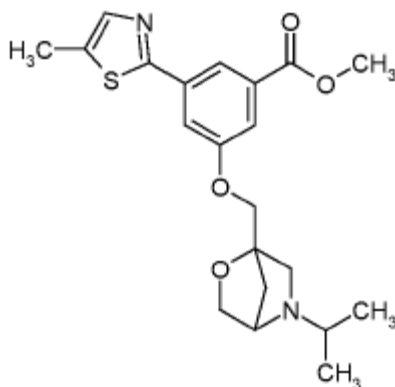


20 Una mezcla del producto intermedio 171 (257 mg, 712 μmol), formaldehído (530 μl , 37 %, 7,1 mmol), ácido acético (410 μl , 100 %, 7,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (6,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se

agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 ml, 2,1 mmol) cuidadosamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron cantidades adicionales de formaldehído, ácido acético y triacetoxiborohidruro de sodio para completar la reacción. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano/ EtOAc) para dar 100 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1,68 - 1,75 (m, 1 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,90 - 2,97 (m, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,96 - 4,01 (m, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,66 (d, 2 H) 8,01 (s, 1 H).

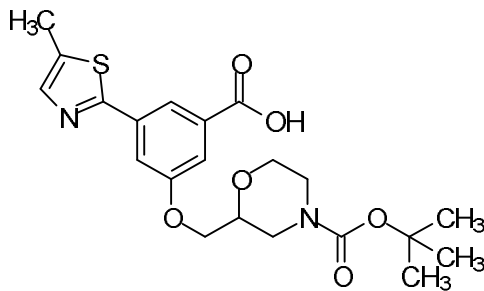
- 10 **Producto intermedio 174:** 3-[(5-isopropil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo, en forma de una mezcla de dos enantiómeros



El producto intermedio 174 (150 mg, 54 %) se sintetizó a partir del producto intermedio 171 (250 mg, 694 μmol) y acetona (200 μl , 2,8 mmol) análogamente a la conversión del producto intermedio 171 al producto intermedio 173.

- 15 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 0,96 - 1,07 (m, 6 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 2,61 - 2,77 (m, 1 H) 3,05 - 3,20 (m, 1 H) 3,60 - 3,75 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,99 (d, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 2 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H).

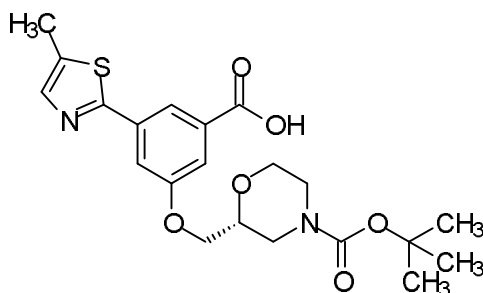
Producto intermedio 5CF: ácido 3-[[4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de enantiómeros



- 20 El producto intermedio 4CF (331 mg, 0,59 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). Se agregó LiOH 1 M (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (2 x 5 ml) y IPA/ CHCl_3 1:1 (2 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se colocó en MeCN/agua y se secó por congelamiento para dar 231,2 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d$): δ [ppm] 7,99 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,99 - 3,81 (m, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 2,79 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,36 min, MS (IEN pos): m/z = 435 (M+H) $^+$.

- 30 **Producto intermedio 5CE:** ácido 3-[[4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



El producto intermedio 4CE (27,2 g, 48,6 mmol) se disolvió en THF (200 ml). Se agregó LiOH 1 M (100 ml, 100 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó más THF (50 ml), LiOH 1 M (50 ml, 50 mmol) y metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH/THF y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los materiales orgánicos en DCM y EtOAc combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 28,21 g (94 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,27 – 3,48 (m, 7H), 3,11 – 2,77 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

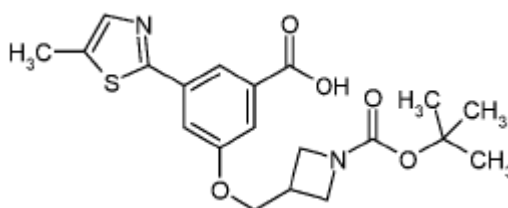
CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,23 min, MS (IEN pos): m/z = 435 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 5CF, se prepararon los siguientes intermediarios usando los materiales de partida éster correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
5CG		ácido 3-[[1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,22 (t, J = 1,3, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,3, 1H), 7,58 (d, J = 1,1, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (d, J = 6,4, 2H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,54 (d, J = 0,9, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,38 – 1,25 (m, 2H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,29 min, MS (IEN pos): m/z = 433 (M+H)⁺.
5CD		ácido 3-[[[(2S)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico	CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,20 min, MS (IEN pos) m/z = 435 (M+H)⁺.
5CH		ácido 3-[[[(2R)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzoico	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,73 – 3,00 (m, 4H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,76 (m, 2H), 3,82 – 3,96 (m, 2H), 4,11 – 4,22 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,65 (m, 1H), 7,68 – 7,69 (m, 1H), 8,00 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 13,23 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,31 min, MS (IEN pos): m/z = 449 (M+H)⁺.

(continuación)

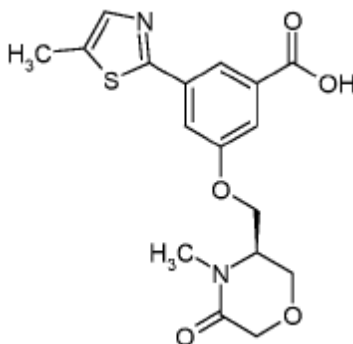
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
5CI		ácido 3-[[[(2S)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,29 (td, J = 7,5, 3,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,90 (m, 4H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,78 (m, 2H), 3,82 – 3,98 (m, 2H), 4,11 – 4,23 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 13,27 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,33 min, MS (IEN pos): m/z = 449 (M+H) ⁺ .
5CJ		ácido 3-[[[(2S)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-clorotiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,14 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 3H), 4,06 – 3,74 (m, 3H), 3,63 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos): m/z = 455 (M+H) ⁺ .
5CK		ácido 3-[[[(2R)-4-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-clorotiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,14 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 4,03 – 3,73 (m, 3H), 3,71 – 3,51 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 455 (M+H) ⁺ .
5CL		ácido 3-[[[1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-3-fluoroazetidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,40 (s, 9H), 2,51 (s, 3H), 3,97 – 4,08 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 18,1, 10,2 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,67 (m, 2H), 8,02 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 13,32 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,24 min, MS (IEN pos): m/z = 423 (M+H) ⁺ .

Producto intermedio 5CV: ácido 3-[[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

Una mezcla del producto intermedio 4CV (100 mg, 239 μ mol), NaOH (600 μ l, 2,0 M, 1,2 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El MeOH se evaporó y se le agregó solución acuosa de HCl (2 N) y el pH se ajustó a pH 4. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para dar 95 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,28 min, MS ES+ m/z = 405 (M+H)⁺.

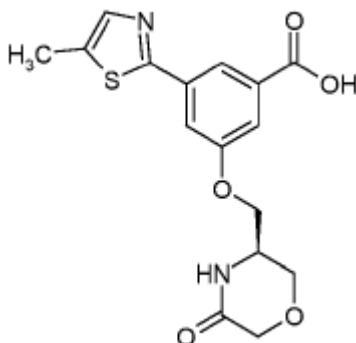
Producto intermedio 5CX: ácido 3-[[[(3R)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una solución del producto intermedio 4CX (530 mg, 1,41 mmol) en MeOH se le agregó una solución acuosa de NaOH (1,8 ml, 2,0 M, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a pH: 5. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad para dar 417 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,90 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

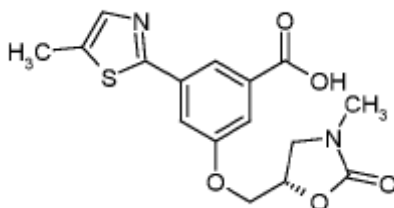
Producto intermedio 5CY: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3R)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]benzoico



A una solución del producto intermedio 4CY (834 mg, 50 % de pureza, 1,15 mmol) en MeOH se le agregó una solución acuosa de NaOH (1,4 ml, 2,0 M, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se agregó 1 ml más de solución acuosa de NaOH (2,0 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a pH: 5. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad para dar 466 mg del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,84 min, MS ES+ m/z = 349 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5CZ: ácido 3-[[[(5S)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

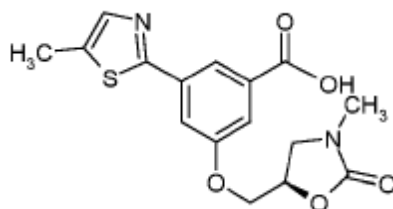


A una mezcla del producto intermedio 4CZ en MeOH (15 ml) se le agregó una solución acuosa de NaOH (2,9 ml, 2,0

M, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida y el pH se ajustó a pH 5. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y la fase orgánica se evaporó a sequedad para dar 617 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,93 min, MS ES+ m/z = 349 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5DA: ácido 3-(((5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

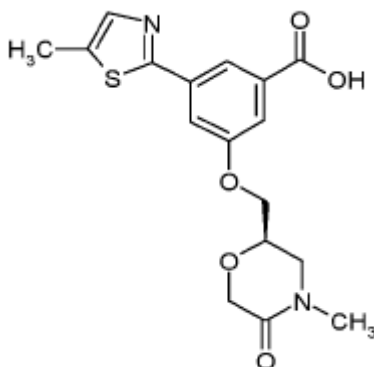


A una solución del producto intermedio 4DA (609 mg, 1,68 mmol) en MeOH (6,4 ml) y THF (6,4 ml) se le agregó una solución acuosa de NaOH (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a pH: 3. Luego la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 518 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 2,79 (s, 3 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 4,22 - 4,30 (m, 1 H) 4,31 - 4,38 (m, 1 H) 4,82 - 4,93 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H) 13,00 - 13,56 (m, 1 H).

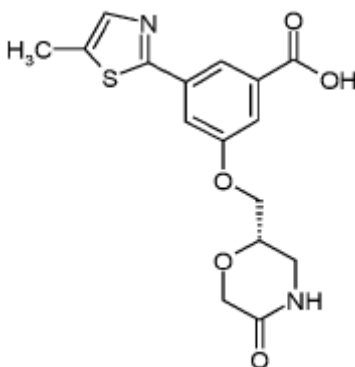
15 **Producto intermedio 5DB:** ácido 3-(((2R)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una mezcla del producto intermedio 4DB en MeOH (28 ml) y THF (28 ml) se le agregó una solución acuosa de NaOH (9,2 ml, 2,0 M, 18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a pH: 3. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) para dar 1,65 g (59 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,91 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

20

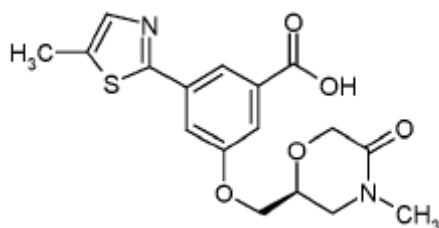
Producto intermedio 5DC: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-5-oxomorfolin-2-il)metoxi)benzoico



A una mezcla del producto intermedio 4DC en MeOH (38 ml) y THF (38 ml) se le agregó una solución acuosa de NaOH (7,4 ml, 2,0 M, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 434 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título

5 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,77 min, MS ES+ m/z = 349 (M+H)⁺.

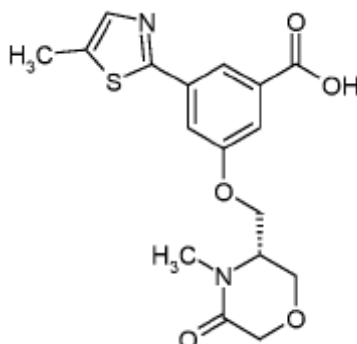
Producto intermedio 5DD: ácido 3-[[[(2S)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una solución del producto intermedio 4DD (1,57 g, 4,17 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se le agregó una solución acuosa de NaOH (3,1 ml, 2,0 M, 6,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 2,24 g del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

10 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,87 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

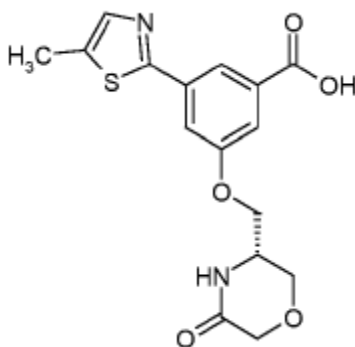
Producto intermedio 5DE: ácido 3-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



A una mezcla del producto intermedio 4DE en MeOH se le agregó una solución acuosa de NaOH (980 µl, 2,0 M, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El pH se ajustó a pH: 5, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar 315 mg del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

20 CLEM, procedimiento 1, tr: 0,89 min, MS ES+ m/z = 363 (M+H)⁺.

Producto intermedio 5DF: ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3S)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]benzoico



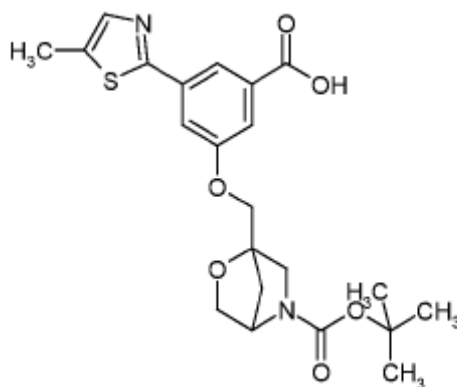
A una mezcla del producto intermedio 4DF en MeOH se le agregó una solución acuosa de NaOH (1,2 ml, 2,0 M, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El valor del pH se ajustó a

25

pH: 5 y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se retiró por filtración y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 330 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,84 min, MS ES+ m/z = 349 (M+H)⁺.

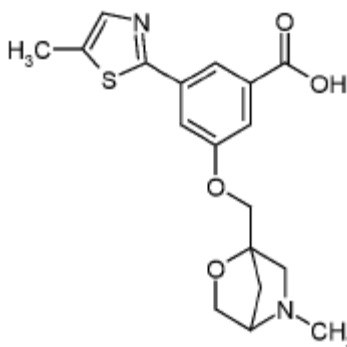
- 5 **Producto intermedio 172:** ácido 3-[[5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de dos enantiómeros



Una mezcla del producto intermedio 4DG (630 mg, 1,37 mmol), solución acuosa de NaOH (3,4 ml, 2,0 M, 6,8 mmol) y MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El MeOH se evaporó a presión reducida. Se agregó DCM y agua y el valor del pH se ajustó a pH: 7 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad para dar 600 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 1,36 - 1,49 (m, 9 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,47 (m, 2 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 4,36 - 4,55 (m, 3 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,65 (d, 2 H) 7,91 - 8,05 (m, 1 H) 12,94 - 13,73 (m, 1 H).

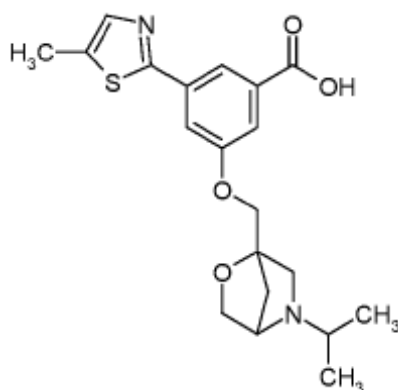
- 15 **Producto intermedio 175:** ácido 3-[(5-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de dos enantiómeros



Una mezcla del producto intermedio 173 (100 mg, 267 μmol) y una solución acuosa de NaOH (670 μl, 2,0 M, 1,3 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó DCM y agua y el valor del pH se ajustó a pH: 7. La fase acuosa se recogió y se evaporó a sequedad para dar 50 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título.

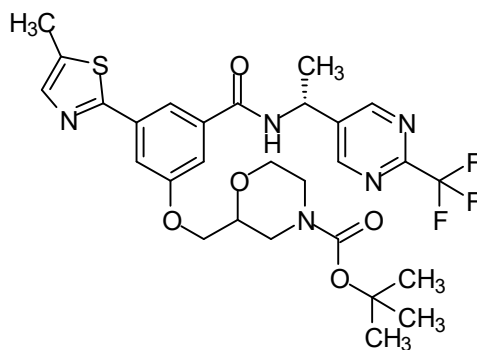
CLEM, procedimiento 1, tr: 0,68 min, MS ES+ m/z = 361 (M+H)⁺.

Producto intermedio 176: ácido 3-[(5-isopropil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de dos enantiómeros



Una mezcla del producto intermedio 174 (150 mg, 373 μmol) y una solución acuosa de NaOH (930 μl , 2,0 M, 1,9 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó DCM y agua y el valor del pH se ajustó a pH: 7. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 70,0 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título. CLEM, procedimiento 1, tr: 0,73 min, MS ES+ m/z = 389 ($M+H$)⁺.

Producto intermedio 114: 2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de diastereoisómeros.



A una solución del producto intermedio 5CF (497 mg, 0,995 mmol), el producto intermedio VI (228 mg, 1,19 mmol), DIPEA (693 μl , 3,98 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó T3P (889 μl , 1,49 mmol, solución en EtOAc 50 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 saturado (5 ml). Los materiales orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 30 - 80 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 520,4 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 5,41 – 5,32 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 3H), 3,99 – 3,77 (m, 3H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,13 – 2,73 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

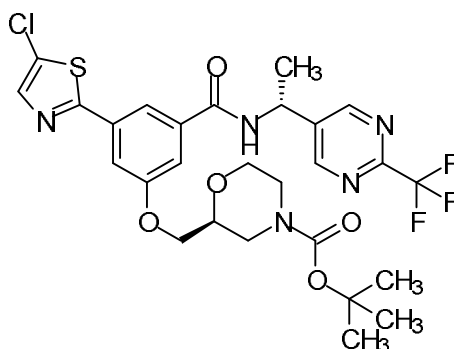
CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos): m/z = 608 ($M+H$)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 114, se prepararon los siguientes intermediarios usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
115		4-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 – 1,23 (m, 2H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,42 min, MS (IEN pos): m/z = 550 (M-Bu) ⁺ .
117		(2R)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-([2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil)carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,73 (d, J = 6,0, 2H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,76 (m, 4H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,0, 3H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,35 min, MS (IEN pos): m/z = 594 (M+H) ⁺ .
119		(2R)-2-[[3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,73 – 3,01 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,70 – 3,78 (m, 2H), 3,83 – 3,99 (m, 2H), 4,12 – 4,23 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 7,51 – 7,62 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 9,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,42 min, MS (IEN pos): m/z = 622 (M+H) ⁺ .
121		(2S)-2-[[3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,69 – 3,04 (m, 4H), 3,42 – 3,50 (m, 1H), 3,68 – 3,77 (m, 2H), 3,83 – 3,97 (m, 2H), 4,11 – 4,22 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,54 – 7,59 (m, 2H), 7,66 – 7,69 (m, 1H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,09 – 9,13 (m, 2H), 9,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,46 min, MS (IEN pos): m/z = 622 (M+H) ⁺ .
125		3-fluoro-3-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,40 (s, 9H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,97 – 4,09 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 18,4, 10,3 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,55 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,63 (m, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,35 min, MS (IEN pos): m/z = 596 (M+H) ⁺ .

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
119		(2R)-2-([3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazi n-3-il]etil]carbamoil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,93 – 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 4,19 – 3,77 (m, 6H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,07 – 2,81 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,42 min, MS (IEN pos): m/z = 622,15 (M+H) ⁺ .
121		(2S)-2-([3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazi n-3-il]etil]carbamoil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,92 – 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 5,66 – 5,52 (m, 1H), 4,18 – 3,77 (m, 6H), 3,61 (td, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,4 min, MS (IEN pos): m/z = 622,25 (M+H) ⁺ .
179		(2S)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidi n-5-il]etil]carbamoil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,10 – 3,69 (m, 6H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 2,97 – 2,71 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,40 min, MS (IEN pos) m/z = 608 (M+H) ⁺ .

Producto intermedio 123: (2S)-2-[[3-(5-clorotiazol-2-il)-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



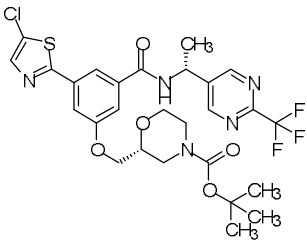
5

10

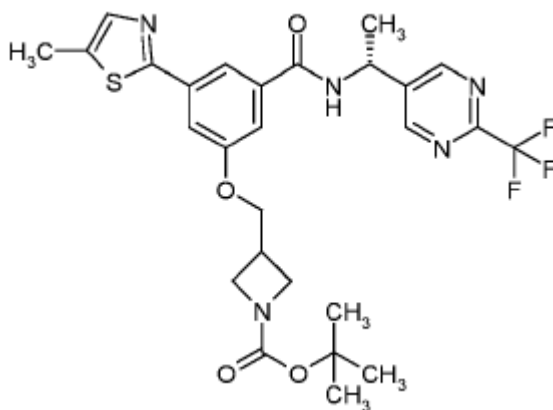
A una solución del producto intermedio 5CJ (150 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,94 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó el producto intermedio VI (86 mg, 0,38 mmol) seguido por HATU (121 mg, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 25 - 100 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 115 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,83 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,47 min, MS (IEN pos): m/z = 650 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 123, se preparó el siguiente intermediario usando HATU y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
177		(2R)-2-[[3-(5-clorotiazol-2-il)-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidi n-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,60 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,69 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,45 min, MS (IEN pos): m/z = 650 (M+H) ⁺ .

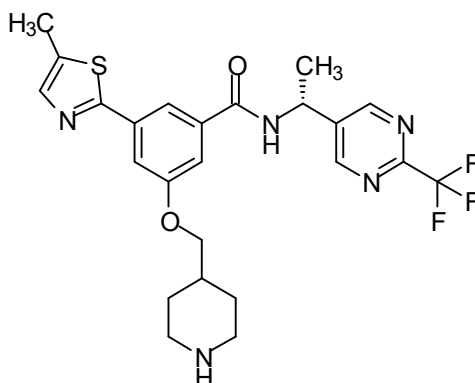
- 5 **Producto intermedio 148:** 3-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 Una mezcla del producto intermedio 5CV (90,0 mg, 223 μmol), el producto intermedio VI (53,2 mg, 234 μmol), HATU (118 mg, 312 μmol) y DIPEA (150 μl, 890 μmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La DMF se evaporó a presión reducida, se agregó agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano / EtOAc) para dar 90 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 578 (M+H)⁺.

- 15 **Producto intermedio 116:** 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-N-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



A una solución del producto intermedio 115 (206 mg, 0,34 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,26 ml,

3,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 173,6 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

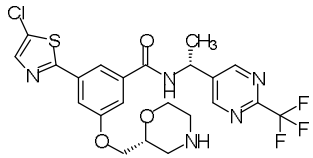
RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,98 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,47 – 5,31 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,08 – 1,90 (m, 3H), 1,73 (m, 5H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

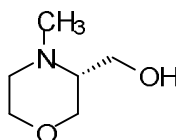
Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 116, se prepararon los siguientes intermediarios usando TFA y el material de partida protegido con N-Boc correspondiente.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
118		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}benzamida	CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,01 min, MS (IEN pos): m/z = 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
120		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,06 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,47 (td, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,1 min, MS (IEN pos): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
122		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,52 – 2,58 (m, 1H), 2,61 – 2,73 (m, 2H), 2,85 – 2,95 (m, 3H), 3,43 – 3,53 (m, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 2H), 4,06 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,53 – 7,56 (m, 2H), 7,64 – 7,69 (m, 1H), 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,08 – 9,18 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,07 min, MS (IEN pos): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
124		3-(5-clorotiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,8, 5,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 3H), 3,77 (td, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,07 min, MS (IEN pos): m/z = 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
178		3-(5-clorotiazol-2-il)-5-[[[(2R)-morfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,72 (td, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,08 min, MS (IEN pos): m/z = 528 (M+H)⁺.

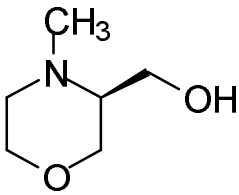
Producto intermedio 126: [(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metanol



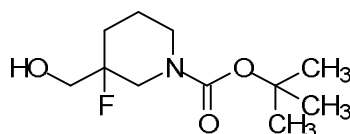
- 5 A una solución de *terc*-butiléster de ácido 3-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico (750 mg, 3,45 mmol) en THF anhidro (16,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó solución de LiAlH₄ (2,4 M en THF, 8,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo con la adición por goteo de agua (1 ml), NaOH acuoso 15 % (1 ml) y agua (3 ml). Los subproductos inorgánicos se eliminaron mediante filtración a través de Celite®. El material filtrado se concentró a presión reducida para dar 475 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 11,5, 1,7 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 2,41 (td, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H).

- 15 Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 126, se preparó el siguiente intermediario usando LiAlH₄ y el material de partida protegido con N-Boc correspondiente.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
127		[(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metanol	RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 3,80 (ddd, J = 12,1, 8,6, 3,9 Hz, 3H), 3,67 – 3,48 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 11,5, 1,7 Hz, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,41 (td, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 1H).

Producto intermedio 130: 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de enantiómeros

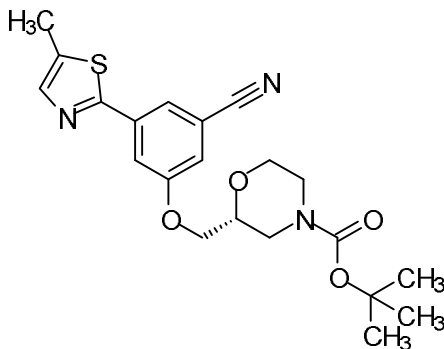


- 20 A una solución a 0 °C de ácido 1-Boc-3-fluoropiperidin-3-carboxílico (750 mg, 3,03 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le agregó borano (1 M en THF, 9,1 ml, 9,10 mmol) por goteo y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de metanol y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a

presión reducida. La purificación mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 0-60 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) dio 650 mg (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro, que solidificó al dejarse en reposo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 4,00 – 2,86 (m, 6H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Producto intermedio 27CQ: (2R)-2-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación del producto intermedio 112 (896 mg, 4,12 mmol) en DMF seco (7,5 ml) se le agregó dispersión de NaH en aceite mineral al 600 % (172 mg, 4,30 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min se agregó el producto intermedio 26 (750 mg, 3,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 5 - 60 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 50 g) para dar 870,9 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,17 – 3,74 (m, 6H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,10 – 2,77 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,33 min, MS (IEN pos): m/z = 416 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 27CQ, se prepararon los siguientes intermediarios usando NaH y los materiales de partida fluoro-benzonitrilo y alcohol correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27CM		3-[(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,73 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 4H), 2,49 – 2,37 (m, 4H).
27CN		3-[(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,76 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,20 – 4,04 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,3, 9,2 Hz, 1H), 2,78 (dt, J = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,56 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 – 2,40 (m, 4H).

(continuación)

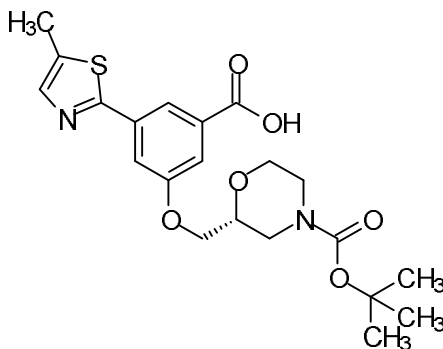
Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27CO		3-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,77 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 4,22 – 4,08 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos): m/z = 404 (M+H) ⁺ .
27CP		3-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,87 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,25 (m, 1H), 3,26 – 3,06 (m, 1H), 2,57 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,12 – 1,79 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,48 min, MS (IEN pos): m/z = 432 (M+H) ⁺ .
27CR		(2S)-2-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]morfol in-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,20 – 3,75 (m, 6H [+EtOAc]), 3,60 (m, 2H), 3,10 – 2,76 (m, 1H [+DMF]), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos) m/z = 416 (M+H) ⁺ .
27CS		(2R)-2-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]pirroli din-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,01 (m, 3H + EtOAc), 3,53 – 3,28 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,03 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).
27CT		(2S)-2-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]pirroli din-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,31 – 3,82 (m, 3H), 3,56 – 3,26 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,04 – 1,79 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27CU		3-[[3-ciano-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil]-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de enantiómeros	CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,45 min, MS (IEN pos): m/z = 450 (M+H) ⁺ .

El producto intermedio 5CE también puede sintetizarse a partir del producto intermedio 27CQ como se ilustra a continuación.

5 **Producto intermedio 5CE:** ácido 3-[[[(2R)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

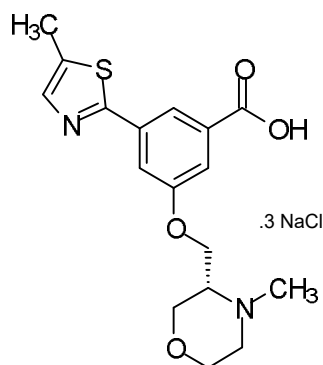


10 Una solución en agitación del producto intermedio 27CQ (0,87 g, 2,01 mmol), DMSO (10 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (10 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó lentamente a pH ~4, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 672,1 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una espuma.

15 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,29 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

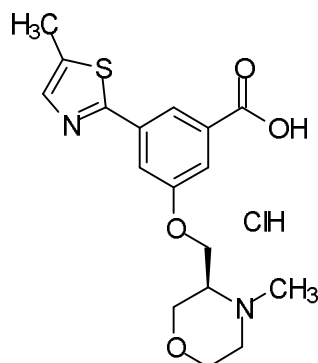
CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,20 min, MS (IEN pos): m/z = 435,55 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28CM: ácido 3-[[[(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - cloruro de sodio (1:3)



5 A una solución del producto intermedio 27CM (304 mg, 0,83 mmol) en etanol (2 ml) se le agregó hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,24 ml) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C mediante irradiación de microondas durante 30 min. La solución enfriada se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se separó, se neutralizó con HCl 1 M (0,88 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo luego se secó en un horno de vacío hasta peso constante para dar 381 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación. CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,80 min, MS (IEN pos) m/z = 349 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28CN: clorhidrato de ácido 3-[[[(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (1:1)

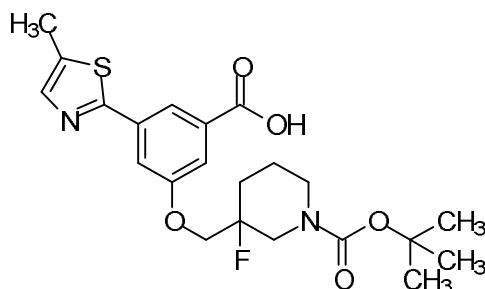


10 A una solución en agitación del producto intermedio 27CN (200 mg, 0,53 mmol) en DMSO (3 ml) se le agregó hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó lentamente a pH ~2 con HCl y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto en DMSO. El residuo se repartió entre agua y cloroformo/isopropanol (1:1). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo/isopropanol (1:1). La fracción orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El análisis por CL-EM (Procedimiento A) indicó que restaba producto en la fase acuosa. Las fases acuosa y orgánica se secaron para eliminar el DMSO residual, dando 75 mg (36 % de rendimiento) y 100 mg (49 % de rendimiento, no corregido por contenido de cloruro de sodio). Las fracciones combinadas se usaron en la etapa siguiente sin más purificación.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H).

20 CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 349 (M+H)⁺.

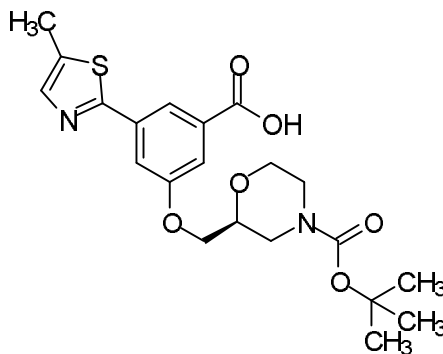
25 **Producto intermedio 28CP:** ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de enantiómeros



A una solución en agitación del producto intermedio 27CP (400 mg, 0,83 mmol) en etanol (5 ml) se le agregó hidróxido de sodio 2 M (1,25 ml, 2,50 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 2 M para precipitar un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración y se secó para dar 310 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,26 min, MS (IEN pos): m/z = 451,6 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28CR: ácido 3-[[[(2S)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)morfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

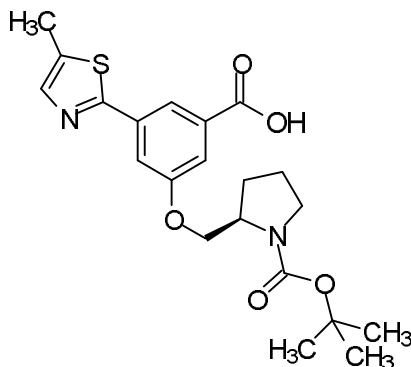


Una solución en agitación del producto intermedio 27CR (510 mg, 1,191 mmol) en EtOH (5 ml) y NaOH 2 M (1,79 ml) se calentó a 130 °C durante 3 horas con irradiación de microondas. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl (2 M, 1,79 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo blanco se suspendió en cloroformo y se eliminó el material inorgánico mediante filtración. El material filtrado se evaporó a presión reducida para dar 571 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,29 – 8,25 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 3H), 3,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,22 min, MS (IEN pos): m/z = 434,95 (M+H)⁺.

Producto intermedio 28CS: ácido 3-[[[(2R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico

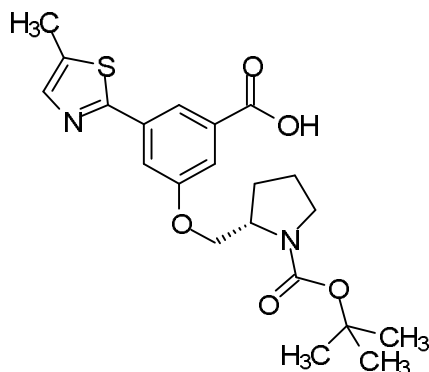


Una solución en agitación del producto intermedio 27CS (0,348 g, 0,76 mmol) en etanol (2 ml) y NaOH acuoso 2 M (1,0 ml, 2 mmol) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. Se agregó otra porción de NaOH acuoso 2 M (1,0 ml, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua y se acidificó para formar un precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración para dar 0,31 g (81 % de rendimiento) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,34 min, MS (IEN pos) m/z = 419 (M+H)⁺.

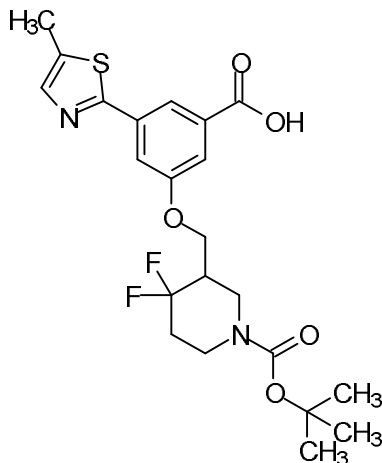
- 5 **Producto intermedio 28CT:** ácido 3-[[[(2S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



- 10 Una solución en agitación del producto intermedio 27CT (0,318 g, 0,69 mmol) en etanol (2 ml) y NaOH acuoso 2 M (1,0 ml, 2 mmol) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua y se acidificó para formar un precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración para dar 0,11 g (35 % de rendimiento) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,33 min, MS (IEN pos): m/z = 419 (M+H)⁺.

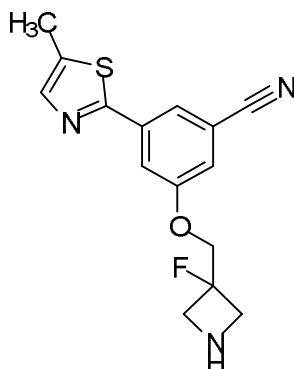
Producto intermedio 28CU: ácido 3-[[1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico, en forma de una mezcla de enantiómeros



- 15 Una solución en agitación del producto intermedio 27CU (340 mg, 0,68 mmol) en etanol (1 ml) y hidróxido de sodio acuoso 2 M (1 ml, 2 mmol) se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado para dar un precipitado de color blanco que se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 199 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,31, MS (IEN pos): m/z = 469 (M+H)⁺.

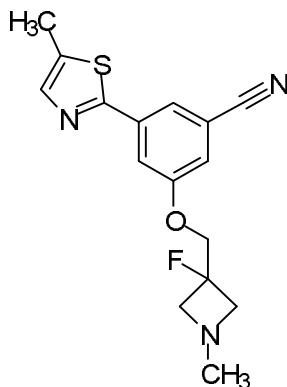
Producto intermedio 128: 3-[(3-fluoroazetidín-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo



A una solución del producto intermedio 27CO (330 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó TFA (4 ml) y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con IPA/CHCl₃ 1:1 (2 x 20 ml). Los

- 5 materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 243,7 mg (5 %95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.
 RMN ¹H (250 MHz, Metanol-d₄): δ [ppm] 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 4,16 – 3,94 (m, 4H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H).
 CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,90 min, MS (IEN pos): m/z = 304 (M+H)⁺.

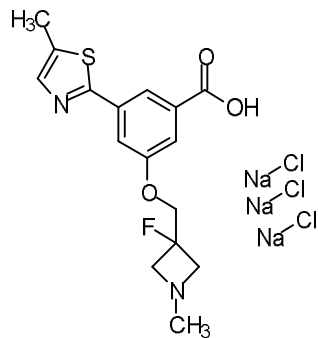
- 10 **Producto intermedio 129:** 3-[(3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzonitrilo



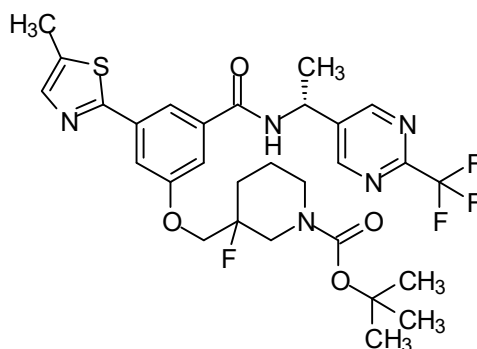
El producto intermedio 128 (246 mg, 0,77 mmol), solución de formaldehído en agua 37 % (289 μl, 3,86 mmol) y ácido acético (5 μl) se combinaron en metanol (10 ml) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (491 mg, 2,82 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de evaporarse a presión

- 15 reducida. El residuo se colocó en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 222,6 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.
 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 21,6, 9,5 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H).
 20 CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,86 min, MS (IEN pos): m/z = 318 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 28CM, se preparó el siguiente intermediario usando NaOH y el material de partida benzonitrilo correspondiente.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
28CO		ácido 3-[(3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico - cloruro de sodio (1:3)	RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,02 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,46 (d, J = 24,0 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 13,4, 9,8 Hz, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,84 min, MS (IEN pos): m/z = 337 (M+H)⁺.

Producto intermedio 131: 3-fluoro-3-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, en forma de una mezcla de diastereoisómeros



5

A una solución en agitación del producto intermedio 28CP (150 mg, 0,33 mmol), el producto intermedio VI (91 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,99 mmol) en diclorometano (4 ml) se le agregó HATU (189 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 25 - 90 % en una columna de KP-SiO₂ preempacitada de 25 g) dio 162 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

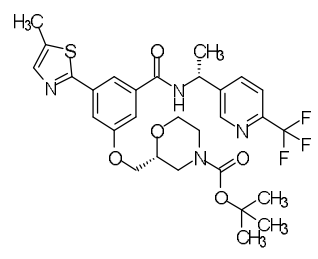
10

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,09 (s, 2H), 8,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,35 – 4,16 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,64 (m, 1H), 3,46 – 3,16 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,49 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

15

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,44 min, MS (IEN pos) m/z = 624 (M+H)⁺.

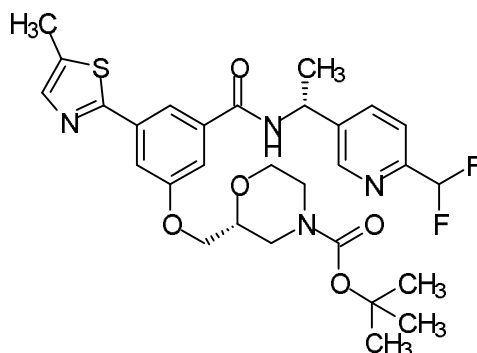
Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 131, se prepararon los siguientes intermediarios usando HATU y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
137		(2R)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 6,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,30 – 3,76 (m, 6H), 3,75 – 3,39 (m, 1H), 3,12 – 2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,40 min, MS (IEN pos): m/z = 607 (M+H)⁺.

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
141		(2S)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}carbamoil)fenoxi]metil)morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 3H), 4,03 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (ddd, J = 10,2, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 1H), 2,94 – 2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,38 min, MS (IEN pos): m/z = 607 (M+H) ⁺ .
145		(2S)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]metil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 5,53 – 5,40 (m, 1H), 4,36 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,79 (m, 1H), 3,54 – 3,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).
143		(2R)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]metil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 8,04 – 7,96 (m, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 1H), 5,60 – 5,39 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 1H), 3,35 – 3,19 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

Producto intermedio 139: (2R)-2-([3-(((1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil}carbamoil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



5

10

A una solución en agitación del producto intermedio 5CE (80 mg, 0,18 mmol), el producto intermedio LIV (46 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó T3P (solución en EtOAc 50 %, 0,21 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 ml) y los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con MeOH en DCM 0-2 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 58 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma incolora.

15

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,81 – 6,46 (m, 2H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 4,22 – 3,75 (m, 6H), 3,69 – 3,51 (m, 1H), 3,07 – 2,78 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48

(s, 9H).

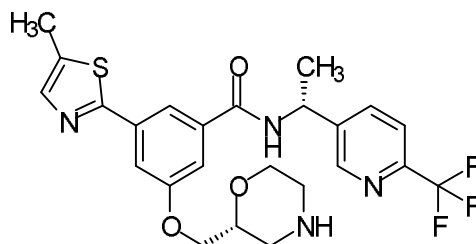
CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos): m/z = 589 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 139, se preparó el siguiente intermediario usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
146		4,4-difluoro-3-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-5-il]etil]carbamoil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de diastereoisómeros	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,36 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 3,81 (m, 4H), 3,41 – 2,88 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,50 – 2,31 (m, 1H), 2,13 – 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,43 min, MS (IEN pos): m/z = 642 (M+H) ⁺ .

5

Producto intermedio 138: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida



A una solución del producto intermedio 137 (126 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0,28 ml, 3,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX (lavando con metanol y eluyendo con amoníaco en metanol 7 N) para dar 85 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido vítreo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,21 – 3,82 (m, 4H), 3,73 (td, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,15 – 2,64 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,96 min, MS (IEN pos): m/z = 507 (M+H)⁺.

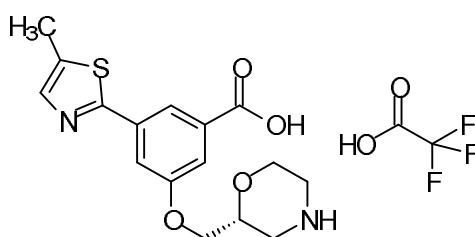
Análogamente al procedimiento descrito para el producto intermedio 138, se prepararon los siguientes intermediarios usando TFA y los materiales de partida protegidos con N-Boc correspondientes.

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
142		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,74 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,99 min, MS (IEN pos): m/z = 507 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Int.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
132		3-(3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,19 – 3,94 (m, 2H), 3,33 – 3,17 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,68 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 1H). CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,17 min, MS (IEN pos): m/z = 524 (M+H) ⁺ .
140		N-((1R)-1-[6-(Difluorometil)piridin-3-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,75 – 8,67 (m, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 6,77 – 6,49 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,16 – 3,90 (m, 4H), 3,74 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,03 – 2,68 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,96 min, MS (IEN pos): m/z = 489 (M+H) ⁺ .
144		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 492 (M+H) ⁺ .

Producto intermedio 133: trifluoroacetato de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]benzoico (1:1)

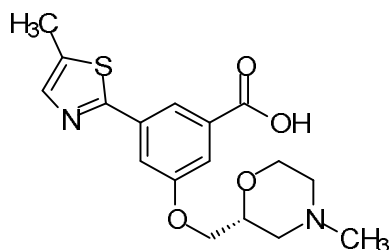


5

A una solución del producto intermedio 5CE (120 mg, 0,276 mmol) en DCM se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml, 25,96 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo y se concentró a presión reducida para dar 200 mg (rendimiento cuantitativo; TFA residual presente) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,85 min, MS (IEN pos): M/Z = 335 [M+H]⁺.

Producto intermedio 134: ácido 3-[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico



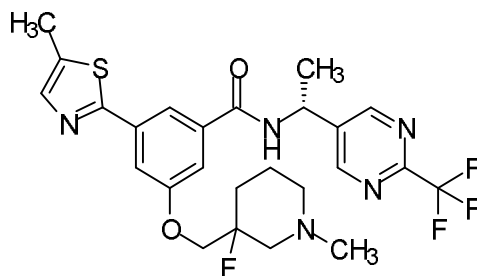
A una solución del producto intermedio 133 (200 mg, 0,45 mmol), formaldehído (37 % en agua, 167,1 μ l, 2,23 mmol) y ácido acético (38,3 μ l, 1,05 mmol) en MeOH (2 ml) se le agregó STAB (283,6 mg, 1,34 mmol) y mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se basificó hasta pH 8-9

usando NaHCO_3 saturado y se extrajo en DCM (3 x 5 ml). La fase acuosa se neutralizó hasta pH 7 con ácido y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, 859 mg (rendimiento cuantitativo; sales inorgánicas presentes).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 7,92 – 7,91 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 4,03 – 4,00 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 3H), 3,55 (td, J = 11,2, 8,8 Hz, 3H), 2,81 – 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (td, 1H), 1,90 (t, J = 10,7 Hz, 1H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,93 min, MS (IEN pos): m/z = 349 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 147: 3-[[3-fluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros

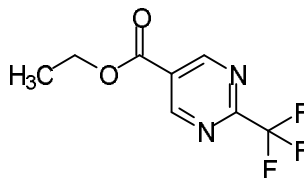


A una solución del producto intermedio 132 (55 mg, 0,1 mmol) en metanol (1 ml) se le agregó formaldehído (37 % en agua, 16 μ l, 0,21 mmol) y ácido acético (6 μ l, 0,1 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó STAB (33 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX (lavando con metanol, eluyendo con amoníaco en metanol 7 N) y se concentró a presión reducida para dar 52 mg (91 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un vidrio de color blanquecino.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,27 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,58 – 1,48 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,19 min, MS (IEN pos): m/z = 538 (M+H) $^+$.

Producto intermedio I: 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



Nota: La reacción se dividió en dos lotes de 37,5 g y el producto aislado se combinó en un lote.

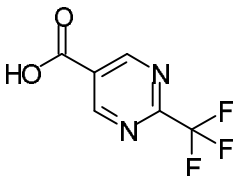
A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (37,5 g, 142,9 mmol) en etanol (750 ml) se le agregó DIPEA (68 ml, 392,3 mmol), Pd/C al 10 % (50 % de humedad, 3 g) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y el material filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El sólido se colocó en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (500 ml), HCl acuoso 1 M (500 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml), se secó (sobre MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo claro se trituró con heptano y el sólido se recogió mediante filtración. El material filtrado se concentró y se repitió la trituración con heptano. Los licores madre de ambos lotes se combinaron y se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera $^{\text{TM}}$ (eluyendo con EtOAc

en heptano 1-30 % en una columna de KP-SiO₂ de 100 g). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se trituró con heptano. Se combinaron todos los sólidos para dar 56,8 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,43 (s, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

5 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,24 min, MS (IEN pos): *m/z* = 220,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio II: ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

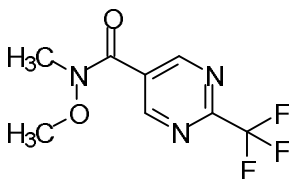


A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (56,8 g, 252,8 mmol) disuelto en THF (500 ml) se le agregó LiOH acuoso 1 M (380 ml, 379,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico y la fase acuosa restante se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar 44,4 g (91 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,44 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,81 min, MS (ESI neg): *m/z* = 190,9 (M)⁻.

15 **Producto intermedio III:** N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida

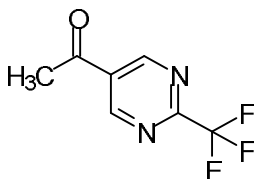


Se combinó ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (44,39 g, 231,1 mmol), clorhidrato de metoximetanamina (33,8 g, 346,6 mmol) y DIPEA (119,5 ml, 924,3 mmol) en DCM (750 ml), luego se agregó HATU (105,4 g, 277,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 300 ml), la fase orgánica se recogió, se secó (sobre MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso amarillo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco (eluyendo con EtOAc en heptano 0-40 %) para dar 54,2 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite fluido de color amarillo claro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,22 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

25 CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,03 min, MS (IEN pos): *m/z* = 235,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio IV: 1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanona

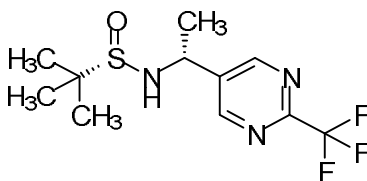


Se disolvió N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida (54,9 g, 218,9 mmol) en THF seco (550 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 188 ml, 262,7 mmol) por goteo a lo largo de 30 minutos. La reacción se agitó durante otros 10 min a 0 °C, se detuvo lentamente con HCl 1 M (260 ml) y se agitó durante otros 30 minutos antes de extraerse con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo. El análisis por CLEM y RMN ¹H mostró la presencia de ~20 % en moles de intermediario no hidrolizado, por lo que el sólido se agitó en una mezcla de HCl 2 M (200 ml) y DCM (200 ml) durante 20 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 100 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 33,57 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,36 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,99 min, MS (IEN pos): *m/z* = 191,0 (M+H)⁺.

40 **Producto intermedio V:** (S)-2-metil-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)propan-2-sulfonamida

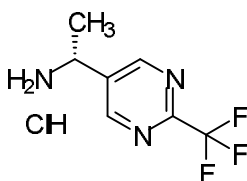


A una solución en agitación de 1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanona (20,65 g, 107,5 mmol) y etóxido de titanio (IV) (69,4 ml, 215,1 mmol) en Et₂O (1 L) se le agregó (S)-2-t-butilsulfonamida (14,3 g, 118,3 mmol) y la solución resultante se agitó a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agregó L-Selectride (118,3 ml, solución en THF 1 M) por goteo manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante otras 2 h, después de lo cual el análisis por CLEM (Procedimiento analítico A) mostró producto intermedio de imina residual. La mezcla de reacción se trató nuevamente con L-Selectride (12 ml, solución en THF 1 M) y se agitó durante 1 h. El análisis por CLEM mostró una conversión completa de la imina. La reacción se detuvo mediante la adición de salmuera (500 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un tapón de celite, lavando con EtOAc. El material filtrado se lavó con salmuera (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío para dar 18,12 g (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 4,75 (qd, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,14 min, MS (IEN pos): *m/z* = 296,0 (M+H)⁺.

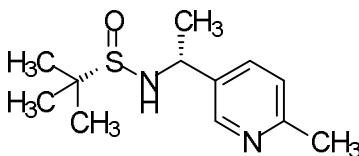
Producto intermedio VI: clorhidrato de (1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etan-1-amina (1:1)



A una solución de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]propan-2-sulfonamida (14,37 g, 48,66 mmol) disuelta en metanol (140 ml) se le agregó HCl en dioxano 4 M (120 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó éter dietílico para precipitar el compuesto del título, 10,06 g (91 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanquecino después de recogerse mediante filtración al vacío.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,28 (s, 2H), 8,96 (s, 2H), 4,67 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLAR analítica: *Columna:* Chiralpak AD-H 25 cm; *Fase móvil:* Heptano: Etanol 90:10; *Caudal:* 0,3 ml/min; *Detección:* UV 254 nm.; *Tiempo de ejecución:* 70 minutos; Tr = 49,44 min; 100 % de ee.

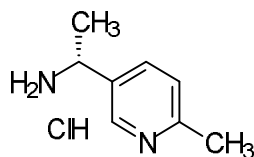
Producto intermedio VII: (S)-2-metil-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]propan-2-sulfonamida



Se disolvió 1-(6-metilpiridin-3-il)etan-1-ona (1,6 g, 11,8 mmol) y (S)-*terc*-butilsulfonamida (1,4 g, 11,8 mmol) en THF (20 ml). Se agregó etóxido de titanio (IV) (que contenía 33 % de TiO₂) (6,1 g, 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agregó L-Selectride (solución en THF 1 M, 11,8 ml, 11,8 mmol) por goteo a lo largo de 30 minutos, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se detuvo con MeOH (2 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). El sólido resultante se eliminó por filtración al vacío, el material filtrado se recogió y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se colocó en salmuera (40 ml) y se extrajo con TBME (2 x 60 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con MeOH en DCM 0 - 20 %) para dar 1,25 g (34 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,46 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,3, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,57 (qd, *J* = 6,7, 6,7, 6,7, 3,4, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,7, 3H), 1,18 (s, 9H).

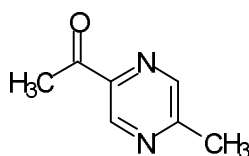
Producto intermedio VIII: clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina



A una solución de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]propan-2-sulfonamida (1,25 g, 4,1 mmol) en 2-propanol (5 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se le agregó HCl en 2-propanol 5M (4 ml, 20 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se observó la formación de un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con TBME para dar 616 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,98 (s, 3H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,24 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

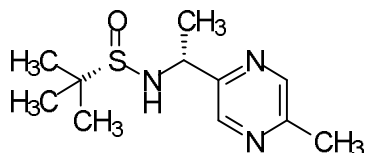
Producto intermedio IX: 1-(5-metilpirazin-2-il)etanona



Se disolvió 5-metilpirazin-2-carbonitrilo (25,0 g, 210 mmol) en éter dietílico (500 ml) y se enfrió a -15 °C. A esto se le agregó yoduro de metilmagnesio (3 M en THF, 84 ml, 241 mmol) por goteo durante 1 hora y se mantuvo la temperatura interna por debajo de -10 °C. Se formó un precipitado turbio de color naranja durante la adición del reactivo. La reacción se detuvo agregando lentamente la mezcla sobre HCl acuoso 1 M (250 ml) y hielo picado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se agregó TBME (300 ml) y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con TBME (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 18,4 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

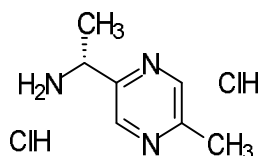
Producto intermedio X: (S)-2-metil-metil-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]propan-2-sulfonamida



Se calentó 1-(5-metilpirazin-2-il)etanona (27,2 g, 200 mmol), (S)-*tert*-butil-sulfonamida (24,24 g, 200 mmol) y etóxido de titanio (IV) (102 g, 300 mmol; que contenía 33 % de TiO₂) en THF (1000 ml) a 80 °C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por CCF (EtOAc/acetona 1:1) indicó que se había consumido el producto intermedio IX. La mezcla se enfrió a -78 °C y se agregó L-Selectride (1 M en THF, 200 ml, 200 mmol) por goteo a lo largo de 60 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego se detuvo agregando por goteo MeOH (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Al agregar agua (100 ml) se formó un precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración y se lavó con TBME (2 l). La fase acuosa del material filtrado se separó y se lavó con TBME (2 x 200 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco (gel de sílice, eluyendo con acetona en EtOAc 0–60 %) para dar 35,8 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,08 (s, 5H).

Producto intermedio XI: diclorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina

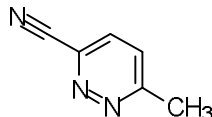


A una solución de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]propan-2-sulfonamida (35 g, 63,7 mmol) en 2-propanol

(200 ml) se le agregó HCl en 2-propanol 5 M (65 ml, 325 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, formándose un precipitado. Después de agitar durante 1 hora el precipitado se recogió mediante filtración. La recrystalización desde TBME caliente (200 ml) dio 19,8 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8,70 (s, 4H), 8,59 (s, 1H), 4,57 (dq, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

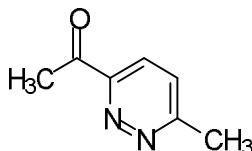
Producto intermedio XII: 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo



10 Una solución de 3-cloro-6-metilpiridazina (50 g, 389 mmol) en DMA (1250 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, luego se agregó cianuro de zinc (II) (27,4 g, 233 mmol), polvo de zinc (1017 mg, 15,6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (12,7 g, 15,6 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (1 l) y se filtró a través de celite, lavando con más DCM. El material filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con TBME) para dar 34,9 g (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

15 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H).

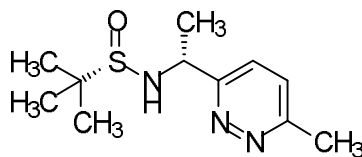
Producto intermedio XIII: 1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-ona



20 Una solución de 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo (23,8 g, 200 mmol) en TBME (1,2 L) se agitó en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -15 °C. Se agregó yoduro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 80 ml, 240 mmol) durante ~20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h antes de detenerse mediante la adición de HCl 2 M (120 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, la fase orgánica se recogió, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. La fase acuosa se basificó hasta pH 8-9 con NaHCO₃, se extrajo con DCM (4 x 200 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los dos lotes se combinaron para dar 26,2 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

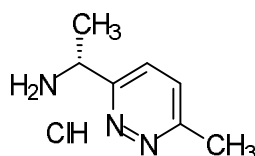
Producto intermedio XIV: (S)-2-metil-metil-N-[(1R)-1-[6-metilpiridazin-3-il]etil]propan-2-sulfamida



30 A una solución en agitación de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-ona (26,2 g en bruto, 19,90 g masa corregida por pureza, 146,2 mmol) y etóxido de titanio (IV) (61,3 ml, 292,3 mmol) en THF seco (600 ml) se le agregó (S)-2-t-butilsulfamida (17,71 g, 146,2 mmol) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 60 min. La solución se enfrió a -70 °C y se agregó L-Selectride (1 M en THF, 146,2 ml, 142 mmol) por goteo, manteniendo la temperatura interna por debajo de -72 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, se detuvo mediante la adición lenta de metanol (30 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (800 ml) y agua (800 ml) para dar un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (3 x 400 ml). Cada filtrado de EtOAc 3 x ~400 ml se usó para extraer la fase acuosa. Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con EtOAc seguido por acetona). Una nueva purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con acetona en EtOAc 50 %) dio 21,4 g (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo.

40 RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ [ppm] 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,84 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 1,3 H), 2,70 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,20 (s, 9H).

Producto intermedio XV: clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-amina

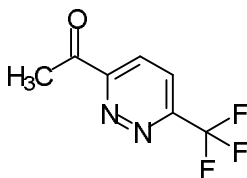


Se disolvió (S)-2-metil-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]propan-2-sulfonamida (21,3 g, 88,3 mmol) en metanol (400 ml) y se enfrió a 0 °C antes de agregar lentamente HCl en agua 12 M (73,6 ml, 883 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de evaporar al vacío. El residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica dos veces con isopropanol (100 ml) y se trituró con isopropanol caliente (100 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 11,8 g (55 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,90 (s, 3H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,14 (m, 2H), 4,71 (dt, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

CLAR analítica: *Columna*: Chiralpak AD-H 25 cm; *Fase móvil*: Heptano:Etanol 90:10 + DEA al 1 %; *Caudal*: 1 ml/min; *Detección*: UV 254 nm.; *Tiempo de ejecución*: 60 minutos; Tr = 28,64 min; 100 % de ee.

Producto intermedio XVI: 1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanona

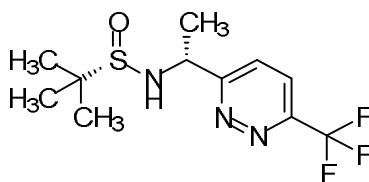


A una solución desgasificada de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (17,26 g, 94,6 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estano (38,3 ml, 113,5 mmol) en DMF (400 ml) en atmósfera de N₂ se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (0,66 g, 0,95 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con éter dietílico (800 ml) y se trató con solución acuosa de KF (27 g de KF en 800 ml de agua). La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h antes de filtrarse a través de celite. El material filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (400 ml) y salmuera (400 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en THF (400 ml) y se le agregó HCl 2 M (400 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarse para eliminar el THF y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice en seco (eluyendo con DCM) para dar 11,2 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,01 min, MS (IEN pos): m/z = 190,9 (M+H)⁺.

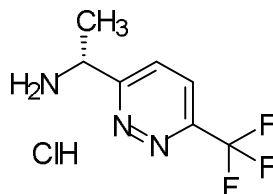
Producto intermedio XVII: (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]propan-2-sulfonamida



A una solución en agitación de 1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanona (1,27 g, 6,68 mmol) y etóxido de titanio (IV) (2,80 ml, 13,36 mmol) en THF seco (27,5 ml) se le agregó (S)-2-t-butilsulfonamida (0,81 g, 6,68 mmol) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 60 minutos. La reacción se enfrió por debajo de -70 °C y se agregó L-Selectride (1 M, 6,7 ml) por goteo, manteniendo la temperatura interna por debajo de -68 °C. Después de completarse la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante otros 60 minutos antes de detenerse agregando por goteo metanol (1,4 ml), seguido por EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se recogió por decantación y el residuo sólido se agitó con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se recogió por decantación y se repitió el procedimiento tres veces. Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron, se diluyeron con heptano (20 ml) y se evaporaron sobre sílice (5 g). El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en seco (eluyendo con TBME, seguido por EtOAc, luego acetona) para dar 1,09 g (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

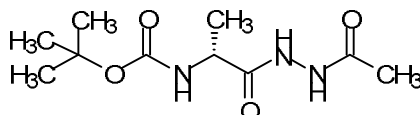
Producto intermedio XVIII: clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanamina (1:1)



A una solución de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]propan-2-sulfonamida (998 mg, 3,38 mmol) en metanol (12 ml) a 0 °C se le agregó HCl concentrado (12 M, 2,8 ml, 883 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se incluyó en una mezcla azeotrópica con isopropanol (2 x 30 ml). El residuo se trituroó con acetona seca y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío. El licor madre se concentró y el residuo se trituroó con EtOAc. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se combinaron los lotes para dar 738 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8,95 (s, 3H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

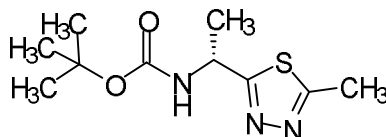
Producto intermedio XIX: [(2R)-1-(2-acetilhidrazinil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió N-Boc-D-alanina (1 g, 5,29 mmol) en DCM (15 ml). Se agregó EEDQ (1,3 g, 5,29 mmol) en una porción, seguido por hidrazida acética (0,47 g, 6,34 mmol) y la solución se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con acetona en heptano 20 -100 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 25 g) para dar 917,7 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

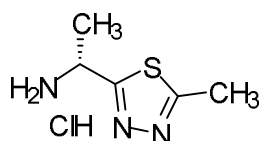
Producto intermedio XX: [(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió [(2R)-1-(2-acetilhidrazinil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (917,7 mg, 3,74 mmol) en THF seco (50 ml) y se agregó reactivo de Lawesson (1,66 g, 4,12 mmol) en una porción. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El residuo en bruto evaporado se purificó parcialmente por cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 0-50 % en una columna de gel de sílice Isolute preempaquetada de 25 g) para dar una goma de color amarillo. La purificación se llevó a cabo disolviendo en EtOAc (20 ml) y agitando con carbón decolorante (2 x 4 g) durante 10 minutos. El material filtrado se concentró a presión reducida para dar 876,6 mg (96 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma transparente que cristalizó al dejarse en reposo.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 5,32 – 5,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,04 min, MS (IEN pos): m/z = 244,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio XXI: clorhidrato de (1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina



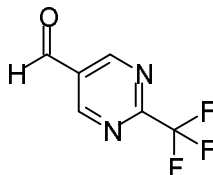
A una solución a 0 °C de [(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (876,6 mg, 3,6 mmol) en MeOH (12 ml) se le agregó HCl en dioxano 4 M (9 ml, 36,0 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente el disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con Et₂O. El precipitado se recogió mediante filtración y se

secó en un horno de vacío para dar 565 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ 7,21 (s, 3H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

CLAR analítica: *Columna*: YMC Amy-C (150 mm x 4,6 mm, 5 μm); *Fase móvil*: Heptano/Etanol (1:1) (se agregó DEA como modificador); *Caudal*: 1 ml/min; *Detección*: UV 254 nm.; *Tiempo de ejecución*: 10 minutos; Tr = 5,13 min; 92,1 % de ee.

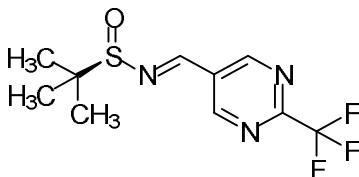
Producto intermedio XXII: 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído



Se disolvió N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida (1 g, 4,25 mmol) en THF anhidro (25 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió a -78 °C. Se agregó hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,66 ml, 6,34 mmol) por goteo y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (10 ml) y HCl 1 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se recogió y se extrajo con EtOAc (10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 577,2 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 10,26 (s, 1H), 9,35 (s, 2H).

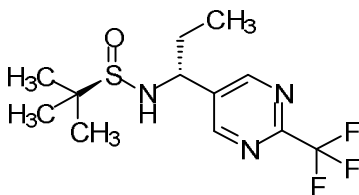
Producto intermedio XXIII: (R)-2-metil-metil-N-{(E)-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metilidene}propan-2-sulfinamida



A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído (0,58 g, 3,28 mmol) en DCE (10 ml) se le agregó (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,44 g, 3,60 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,05 g, 6,55 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite, lavando con DCM. El material filtrado se concentró a presión reducida para dar 697,8 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9,30 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 1,30 (s, 9H).

Producto intermedio XXIV: (R)-2-metil-N-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil}propan-2-sulfinamida

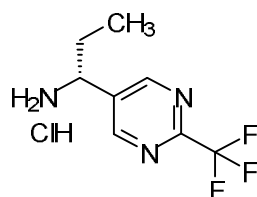


A una solución de (R)-2-metil-N-{(E)-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metilidene}propan-2-sulfinamida (697,8 mg, 2,5 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C se le agregó bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 2,75 ml, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 15 minutos. La mezcla se detuvo con NH₄Cl saturado y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice básico, eluyendo con EtOAc en heptanos 0-60 %) para dar 445,2 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,87 (s, 2H), 4,42 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,12 (tt, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 1,89 (dp, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,24 (s, 10H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

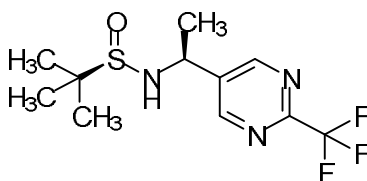
CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,19 min, MS (IEN pos): m/z = 310 (M+H)⁺.

Producto intermedio XXV: clorhidrato de (1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propan-1-amina



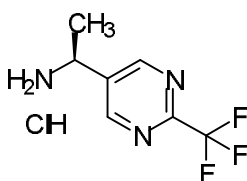
A una solución de (R)-2-metil-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil}propan-2-sulfonamida (445,2 mg, 1,31 mmol) en éter dietílico (5 ml) se le agregó ácido clorhídrico (2 M en Et₂O), 3,3 ml, 6,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó en el horno de vacío para dar 283,0 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.
 RMN ¹H (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,26 (s, 2H), 8,81 (s, 3H), 4,45 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 2,19 – 1,89 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Producto intermedio XXVI: (R)-2-metil-N-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}propan-2-sulfonamida



A una solución en agitación de 1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanona (331 mg, 1,74 mmol) y etóxido de titanio (IV) (0,73 ml, 3,5 mmol) en THF (10 ml) se le agregó (R)-2-t-butilsulfonamida (211 mg, 1,74 mmol) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agregó L-Selectride (1,74 ml, solución en THF 1 M) por goteo manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (1 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y luego EtOAc (100 ml) y mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con EtOAc (2 x 50 ml). El material filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (gel de sílice, eluyendo con MeOH en EtOAc 0-10 %) y luego se trituró con TBME para dar 170 mg (28 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanquecino.
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8,88 (s, 2H), 4,75 (qd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 3H), 1,24 (s, 9H).

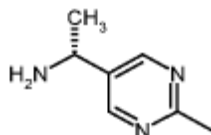
Producto intermedio XXVII: clorhidrato de (1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanamina (1:1)



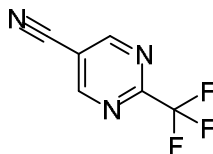
Se disolvió (R)-2-metil-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]propan-2-sulfonamida (0,17 g, 0,58 mmol) en metanol (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó HCl acuoso concentrado (0,55 ml) por goteo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse al vacío. El aceite de color amarillo obtenido se sonizó con éter dietílico para dar un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración para dar 0,107 g (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,25 (s, 2H), 8,79 (s, 3H), 4,67 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
 CLAR analítica: *Columna:* Chiralpak AD-H 25 cm; *Fase móvil:* Heptano:Etanol 90:10; *Caudal:* 0,3 ml/min; *Detección:* UV 254 nm.; *Tiempo de ejecución:* 70 minutos; Tr = 37,79 min; 100 % de ee.

Producto intermedio XXVIII: (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina



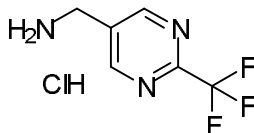
El producto intermedio XXVIII se sintetizó siguiendo la descripción de WO2008/130481.

Producto intermedio XXXIX: 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonitrilo

El producto intermedio II (1 g, 5,2 mmol), cloruro de amonio (0,56, 10,4 mmol) y trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano. Se agregó T3P (50 % en EtOAc, 7,3 ml, 12,5 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La reacción se trató nuevamente con T3P (50 % en EtOAc, 3,65 ml, 6,25 mmol) y se calentó durante otras 6 h. La reacción se trató nuevamente con cloruro de amonio (0,56, 10,4 mmol) y trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmol) y se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 1:1) para dar 642 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

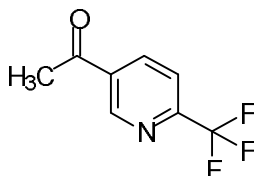
RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,19 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,96 min.

Producto intermedio XL: clorhidrato de 1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanamina

A una solución del producto intermedio XXXIX (500 mg, 2,9 mmol) en etanol (10 ml) se le agregó ácido clorhídrico 6 M (1 ml), Pd/C (10 % en peso, 50 mg) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración a presión reducida y los sólidos se lavaron con MeOH. El material filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O para dar 381,3 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,22 (s, 2H), 8,71 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), contiene el 19 % en peso de NH₄Cl.

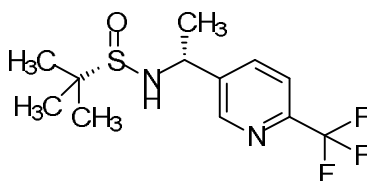
Producto intermedio XLI: 1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etanona

Se agitó 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (10,0 g, 44,3 mmol), agua (40 ml), DMF (120 ml), carbonato de potasio (12,2 g, 88,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (621 mg, 2 % en moles) y tributil(1-etoxietenil)estano (19,2 g, 53,1 mmol) y se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter dietílico (120 ml) y se agregó KF (12,8 g en 50 ml de agua). La mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente durante 1 h antes de filtrarse a través de Celite®. La fase orgánica luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por salmuera y luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se colocó en THF (200 ml) y HCl 2 M (60 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Los materiales orgánicos se eliminaron a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 10:1) para dar 4,90 g (56 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino blanco.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,15 min, MS (IEN pos): m/z = 190,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio XLII: 2-metil-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil]propan-2-sulfonamida

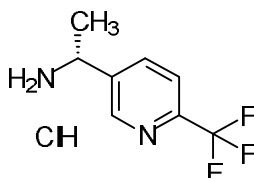


A una solución en agitación del producto intermedio XLI (5,44 g, 28,8 mmol) y etóxido de titanio (IV) (18,6 ml, 57,5 mmol) en éter dietílico (120 ml) se le agregó (S)-2-t-butilsulfonamida (3,85 g, 31,6 mmol) y la solución resultante se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego a -78 °C y se agregó tri-s-butilborohidruro de litio (1 M en THF, 34,5 ml, 34,5 mmol) por goteo. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de salmuera (20 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente antes de filtrarse a través de un lecho de Celite® (lavando con acetato de etilo). El material filtrado se lavó con salmuera (40 ml) y la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío para dar 5,15 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,6, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 4,70 (qd, J = 6,7, 2,6, 1H), 3,44 – 3,39 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8, 3H), 1,21 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,13 min, MS (IEN pos): m/z = 295,05 (M+H)⁺.

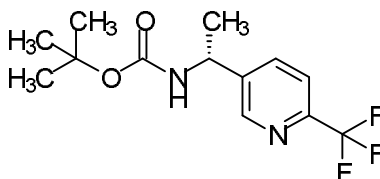
Producto intermedio XLIII: clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina



A una solución del producto intermedio XLII (5,15 g, 17,5 mmol) en 2-propanol (20 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se le agregó HCl concentrado (5 ml, 60 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 20 minutos se agregó metanol (5 ml) para facilitar la disolución. La reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se recogió mediante filtración al vacío para dar 3,28 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,7, 3H), 1,41 (s, 9H).

Producto intermedio XLIV: {(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo

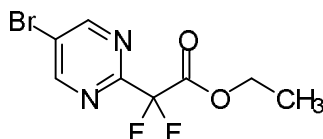


A una solución del producto intermedio XLIII en DCM (40 ml) se le agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,91 g, 13,3 mmol) y trietilamina (5,1 ml, 36,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de lavarse con solución saturada de NH₄Cl (40 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3,7 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,7, 3H), 1,41 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,37 min, MS (IEN pos): m/z = 290,95 (M+H)⁺.

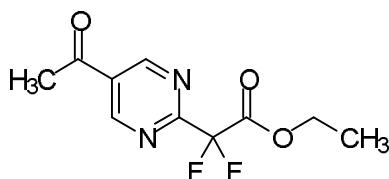
Producto intermedio XLVII: (5-bromopirimidin-2-il)(difluoro)acetato de etilo



A una mezcla de polvo de zinc (9,6 g, 147,4 mmol) en triglima (100 ml) se le agregó TMSBr (1,9 ml, 14,4 mmol) en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó bromo(difluoro)acetato de etilo (15,3 ml, 119,3 mmol) por goteo y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de enfriarse a ~10 °C. Se agregó 5-bromo-2-yodo-pirimidina (10 g, 35,1 mmol) en DMA (100 ml) por goteo, luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de cobre (I) (21,1 g, 147,4 mmol) en porciones a lo largo de 40 minutos, luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución fría de NaCl al 10 % (100 ml), HCl 5 M (100 ml) y tolueno (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 7:3) para dar 10,34 g (82 % de rendimiento, 78 % de pureza) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 4,41 (qd, J = 7,1, 3,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,10 min, MS (IEN pos): m/z = 280,9 / 282,9 (M+H)⁺.

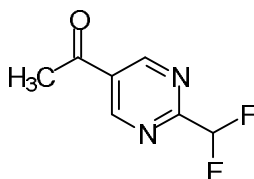
Producto intermedio XLVIII: (5-acetilpirimidin-2-il)(difluoro)acetato de etilo



A una solución desgasificada del producto intermedio XLVII (4,5 g, 12,5 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estano (5,06 ml, 15,0 mmol) en DMF seco (45 ml) en atmósfera de N₂ se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (88 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (90 ml) y se trató con solución acuosa de KF (7,26 mg de KF en 90 ml de agua). La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h antes de filtrarse a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El material filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ seguida por salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se suspendió en THF (90 ml) y se agregó HCl 1 M (90 ml). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, antes de concentrarse para eliminar el THF, luego se extrajo con DCM (3 x 90 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 3:2 a 1:1) para dar 1,37 g (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,32 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,01 min, MS (IEN pos): m/z = 244,95 (M+H)⁺.

Producto intermedio XLIX: 1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etanol

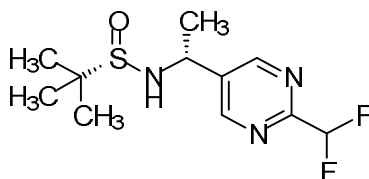


Una mezcla del producto intermedio XLVIII (1,05 g, 4,3 mmol), KF (1,25 g, 21,5 mmol) y agua (387,3 µl, 21,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 170 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 40 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 3:2) para dar 493 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó al dejarse en reposo.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,33 (s, 2H), 6,71 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,69 min, MS (IEN pos): m/z = 172,90 (M+H)⁺.

Producto intermedio L: (S)-N-[(1R)-1-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-2-metilpropane-2-sulfonamida

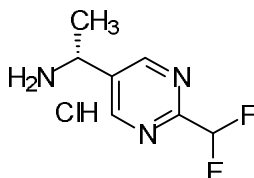


A una solución en agitación del producto intermedio XLIX (492 mg, 2,86 mmol) y etóxido de titanio (IV) (1,84 ml, 3,14 mmol) en Et₂O (20 ml) se le agregó (S)-2-t-butilsulfonamida (381 mg, 3,14 mmol) y la solución resultante se agitó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego a -78 °C y se le agregó L-Selectride (3,7 ml, solución en THF 1 M) por goteo. La reacción se agitó a -78 °C durante otros 45 min, luego la reacción se detuvo mediante la adición de salmuera (5 ml), antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con EtOAc. El material filtrado se lavó con salmuera (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 365,1 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,84 (s, 2H), 6,67 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,72 (qd, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,90 min, MS (IEN pos): m/z = 277,95 (M+H)⁺.

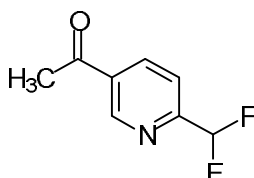
Producto intermedio LI: clorhidrato de (1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etanamina



El producto intermedio L (982 mg, 3,54 mmol) se agitó en HCl en éter 1 M (35 ml) durante 4 h para formar un precipitado de color blanco. El material se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío para dar 780 mg (90 % de rendimiento) como un vidrio amarillo.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,17 (s, 2H), 8,87 (s, 2H), 7,01 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Producto intermedio LII: 1-[6-(Difluorometil)piridin-3-il]etanona

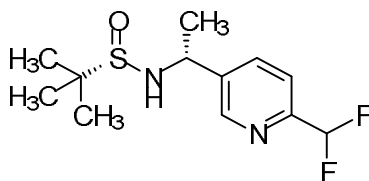


A una solución desgasificada de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (1 g, 4,81 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estano (1,95 ml, 5,77 mmol) en DMF (20 ml) en atmósfera de N₂ se le agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (34 mg, 0,05 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (40 ml) y se trató con solución acuosa de KF (1,4 g de KF en 40 ml de agua). La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h antes de filtrarse a través de Celite®. El material filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en THF (20 ml) y se agregó HCl 2 M (20 ml). La solución se agitó enérgicamente durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de concentrarse para eliminar el THF, luego se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 1:0 a 4:1) para dar 730 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,94 min, MS (IEN pos): m/z = 171,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio LIII: (S)-N-[(1R)-1-[6-(Difluorometil)piridin-3-il]etil]-2-metilpropane-2-sulfonamida

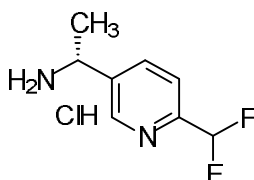


A una solución en agitación del producto intermedio LII (725 mg, 4,19 mmol) y etóxido de titanio(IV) (2,73 ml, 8,47 mmol) en éter dietílico (40 ml) se le agregó (S)-2-t-butilsulfonamida (565 mg, 8,47 mmol) y la solución resultante se agitó a reflujo durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se enfrió adicionalmente a -78 °C y se agregó L-Selectride (4,66 ml, solución en THF 1 M) por goteo. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h más, luego se detuvo mediante la adición de salmuera (25 ml), antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con salmuera (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color amarillo en bruto se trituró con éter dietílico para dar 525 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,99 min, MS (IEN pos): m/z = 276,95 (M+H)⁺.

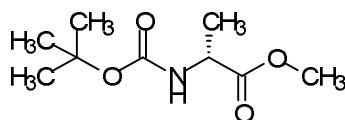
Producto intermedio LIV: clorhidrato de (1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etanamina



A una solución del producto intermedio LIII (517 mg, 2,23 mmol) en metanol (2 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo, se le agregó HCl en 2-propanol 5M (1,87 ml, 9,35 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró en éter dietílico para dar 450 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,84 – 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 3H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

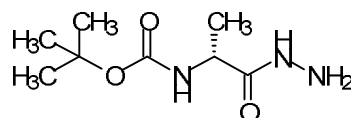
Producto intermedio LV: (2R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo



A una solución de clorhidrato de metiléster de D-alanina (5 g, 35,8 mmol) y carbonato ácido de sodio (9,0 g, 107 mmol) en agua (100 ml) se le agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,7 g, 53,7 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El análisis por RMN del producto en bruto indicó grandes cantidades de dicarbonato de di-*tert*-butilo sin reaccionar, por lo que el material se colocó en DCM (50 ml) y se trató con N,N-dimetiletilediamina (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. La solución se lavó con HCl 1 M (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,35 g (73 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 5,04 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Producto intermedio LVI: [(2R)-1-hidrazin-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo

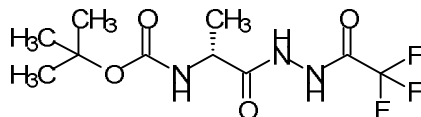


A una solución del producto intermedio LV (5,35 g, 26,3 mmol) en etanol (140 ml) se le agregó hidrato de hidrazina (19,8 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con heptano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó en el

horno de vacío para dar 5,00 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 8,96 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,03 – 3,81 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

5 **Producto intermedio LVII:** {(2R)-1-oxo-1-[2-(trifluoroacetil)hidrazino]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo

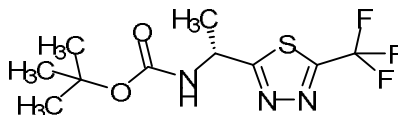


A una solución del producto intermedio LVI (3,96 g, 19,5 mmol) y DIPEA (4,07 ml, 23,4 mmol) en MeCN (100 ml) a -45 °C en atmósfera de N₂ se le agregó anhídrido trifluoroacético (3,03 ml, 21,4 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se repartió entre H₂O (25 ml) y EtOAc (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, eluyendo con heptano–EtOAc, 3:2) para dar 4,30 g (69 % de rendimiento) del compuesto del título como una espuma sólida blanca.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 0,90 min, MS (IEN pos): m/z = 321,95 (M+Na)⁺.

Producto intermedio LVIII: {(1R)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

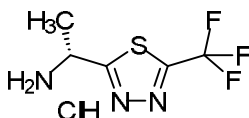


El producto intermedio LVII (1,25 g, 4,18 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml) y se agregó reactivo de Lawesson (1,86 g, 4,6 mmol) en una porción. La suspensión resultante luego se calentó a reflujo durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 10-25 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se decoloraron con ~5 g de carbón activado (agitando durante 1 h). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,63 g (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 5,30 – 5,21 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,18 min, MS (IEN pos): m/z = 241,85 (M+H)⁺.

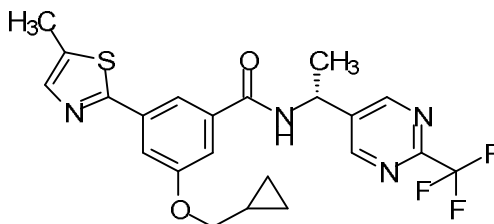
Producto intermedio LIX: clorhidrato de (1R)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanamina



El producto intermedio LVIII (571 mg, 1,92 mmol) se agitó en ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (4,5 ml, 16 mmol) durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O para dar 384 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,03 (s, 3H), 5,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 1: 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida



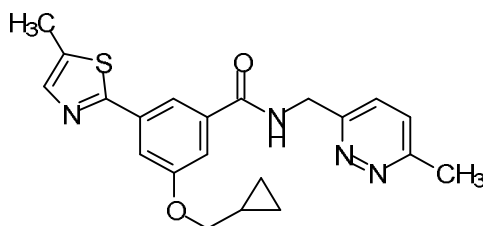
A una solución en agitación del producto intermedio 5A (46 mg, 0,16 mmol), el producto intermedio VI (40,1 mg,

0,176 mmol), DIPEA (0,111 ml, 0,64 mmol) y DMAP (3,9 mg, 0,032 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (73,0 mg, 0,192 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cristalización a partir de acetonitrilo para dar 43,4 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 – 1,22 (m, 1H), 0,71 – 0,63 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

CL-EM analítica (Procedimiento analítico D) 99 % @ Tr = 4,57, MH⁺ = 463.

Ejemplo 2: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

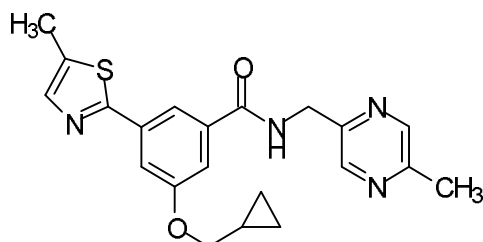


Análogamente al Ejemplo 1, la reacción de 50 mg del producto intermedio 5A con 22 mg (0,18 mmol) de 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina y la purificación consecutiva mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) dio 38,2 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (m, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d+s, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 0,72 – 0,66 (m, 2H), 0,40 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

CL-EM analítica (Procedimiento analítico F): 98,5 % @ Tr = 2,90, MH⁺ = 395.

Ejemplo 3: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

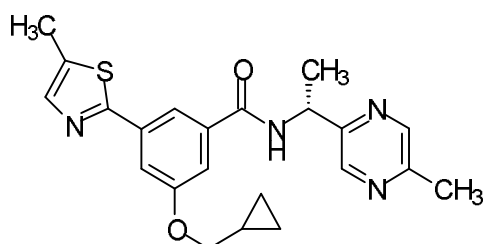


A una suspensión de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de sodio (50 mg, 0,16 mmol), 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina (22 mg, 0,18 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (84 μl, 0,48 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 2 ml), salmuera (2 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 36 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,57 – 8,51 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,29 (dq, J = 9,5, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 0,69 – 0,64 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,19 min, MS (IEN pos) m/z = 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

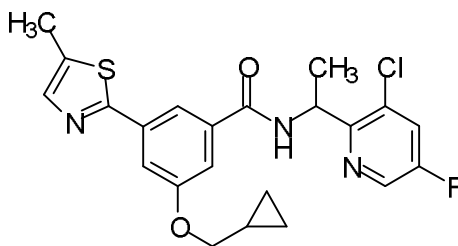


A una suspensión de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de sodio (50 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (30 mg, 0,18 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (84 μ l, 0,48 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 2 ml), salmuera (2 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 43 mg

(63 % de rendimiento) del compuesto del título.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,36 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,42 min, MS (IEN pos) m/z = 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: N-[1-(3-cloro-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

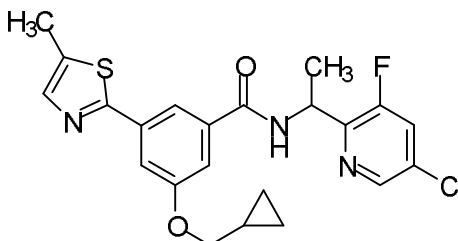


A una suspensión de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de sodio (47,5 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etanamina (35 mg, 0,17 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (80 μ l, 0,46 mmol) y HATU (70 mg, 0,18 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 2 ml), salmuera (2 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) luego se trituró con éter dietílico para dar 31 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una mezcla de dos enantiómeros.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,30 (td, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 0,71 – 0,64 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,18 min, MS (IEN pos) m/z = 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: N-[1-(5-cloro-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

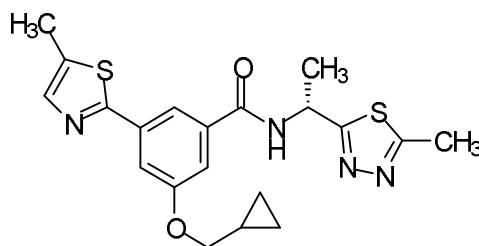


A una suspensión de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de sodio (47,5 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etanamina (35 mg, 0,17 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (80 μ l, 0,46 mmol) y HATU (70 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 2 ml), salmuera (2 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) luego se trituró con acetonitrilo para dar 30 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una mezcla de dos enantiómeros.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,70 – 5,62 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (ddd, J = 12,8, 8,0, 5,3 Hz, 1H), 0,70 – 0,64 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,19 min, MS (IEN pos) m/z = 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

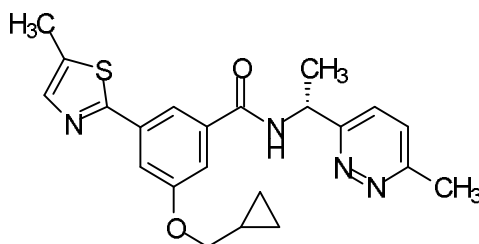


A una solución de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (58 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina (43 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó T3P (0,23 ml, 0,4 mmol, solución en EtOAc 50 %) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 M (2 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material se trituroó con Et₂O para dar 46,8 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,35 – 1,24 (m, 1H), 0,70 – 0,63 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,33 min, MS (IEN pos): m/z = 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

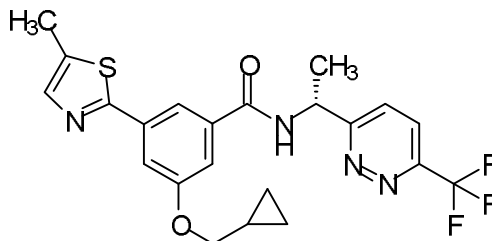


A una solución de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (46 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (30,6 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,64 mmol) y DMAP (3,9 mg, 0,032 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (73,0 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento A) luego se trituroó con Et₂O para dar 29,7 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 0,71 – 0,61 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,96 min, MS (IEN pos) m/z = 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

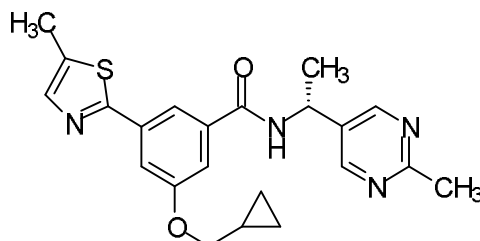


A una solución de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (60 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanamina (51 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (144 µl, 0,83 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó HATU (95 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 61,2 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (dtd, J = 14,7, 7,4, 6,8, 4,7 Hz, 1H), 0,70 – 0,61 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

5 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,84 min, MS (IEN pos) m/z = 463 (M+H) $^+$.

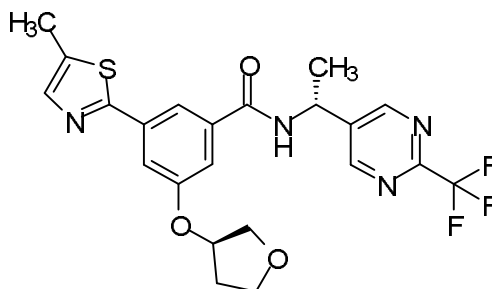
Ejemplo 10: 3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



A una suspensión de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de sodio (50 mg, 0,16 mmol), (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (24 mg, 0,18 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (85 μl , 0,48 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 2 ml), salmuera (2 ml) y la fase orgánica se secó (sobre MgSO_4) y se concentró al vacío para dar 37,4 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8,69 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 0,69 – 0,62 (m, 2H), 0,39 – 0,33 (m, 2H).

15 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,17 min, MS (IEN pos) m/z = 409 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

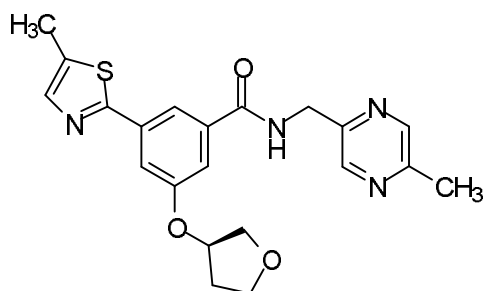


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoico, es decir el producto intermedio 5B, (6,8 g, 22,3 mmol), el producto intermedio VI (6,8 g, 26,7 mmol) y DIPEA (15,5 ml, 89,1 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó T3P (19,5 ml, 33,4 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O para dar 7,51 g (70 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,27 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

30 CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,16 min, MS (IEN pos) m/z = 479 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12: N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzamida

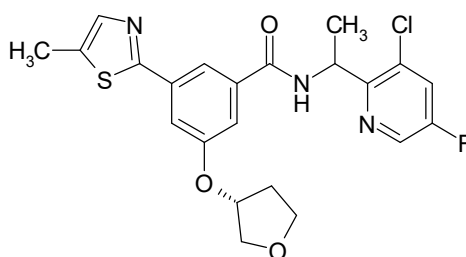


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzoico (40 mg, 0,13 mmol), diclorhidrato de 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina (30,8 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (91 μ l, 0,52 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó HATU (74,7 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con agua (2 x 1 ml), se secó (sobre una frita hidrófoba) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 35,1 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,10 (ddt, J = 5,9, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11 – 3,98 (m, 3H), 3,94 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,66 min, MS (IEN pos) m/z = 411 ($M+H$) $^+$.

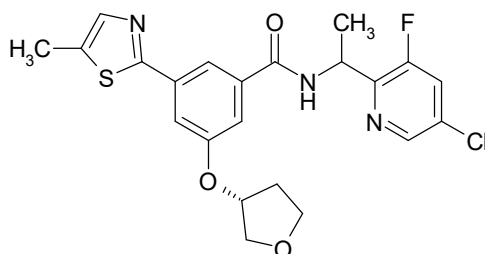
Ejemplo 13: N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzamida



El producto intermedio 5B (70 mg, 0,23 mmol), (+/-)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etanamina (44 mg, 0,25 mmol), DIPEA (119 mg, 0,92 mmol) y HATU (123 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en DMF (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,27 min) para dar el compuesto del título, 65 mg (60 % de rendimiento), en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros.

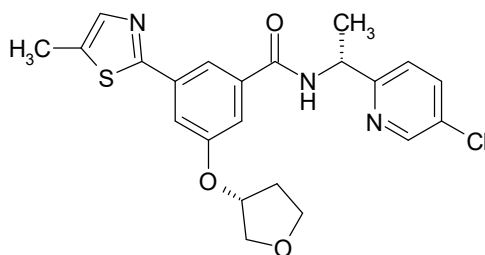
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,49 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (d, J = 7,86 Hz, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,24 (m, 1 H) 5,54 (t, J = 6,97 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 1,27 Hz, 1 H) 7,93 (q, J = 1,27 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,49, 2,66 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 9,08 (d, J = 7,35 Hz, 1 H).

Ejemplo 14: N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzamida



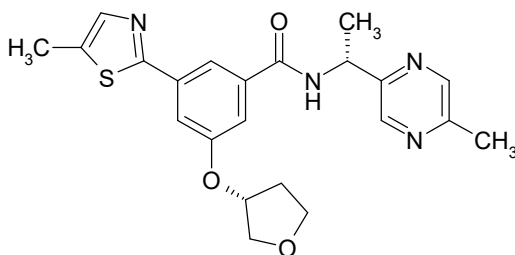
El producto intermedio 5B (74 mg, 0,24 mmol), (+/-)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etanamina (47 mg, 0,27 mmol), DIPEA (126 mg, 0,97 mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en DMF (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,27 min) para dar el compuesto del título, 65 mg (57 % de rendimiento), en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,51 (d, J = 7,10 Hz, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,24 (m, 1 H) 5,42 (t, J = 6,97 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 1,27 Hz, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 8,06 (dd, J = 10,01, 1,90 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 9,10 (d, J = 7,10 Hz, 1 H).

Ejemplo 15: N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

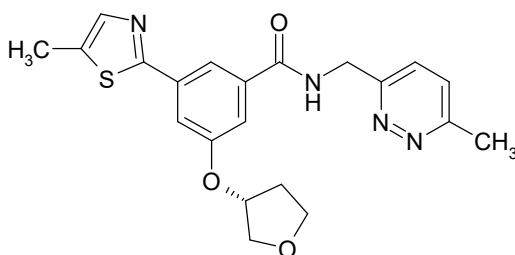
El producto intermedio 5B (80 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanamina (56 mg, 0,29 mmol), DIPEA (135 mg, 1,05 mmol) y HATU (139 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en DMF (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,21 min) para dar el compuesto del título, 60 mg (51 % de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,52 (d, *J* = 7,16 Hz, 3 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 2,26 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,26 (m, 2 H) 7,46 (d, *J* = 8,48 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 1,13 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J* = 1,32 Hz, 1 H) 7,90 (dd, *J* = 8,48, 2,64 Hz, 1 H) 7,93 - 7,98 (m, 1 H) 8,58 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J* = 7,54 Hz, 1 H).

Ejemplo 16: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

El producto intermedio 5B (80 mg, 0,26 mmol), (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (40 mg, 0,29 mmol), DIPEA (135 mg, 1,05 mmol) y HATU (139 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en DMF (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,04 min) para dar el compuesto del título, 40 mg (35 % de rendimiento).

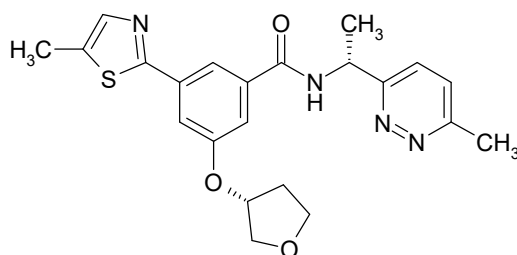
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,54 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,18 - 5,26 (m, 2 H) 7,52 (d, *J* = 1,26 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 7,94 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H).

Ejemplo 17: N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

El producto intermedio 5B (77 mg, 0,25 mmol), 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (34 mg, 0,28 mmol), DIPEA (130 mg, 1,0 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol) se disolvieron en DMF (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,91 min) para dar el compuesto del título, 50 mg (48 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,02 (d, *J* = 6,84 Hz, 1 H) 2,26 (dd, *J* = 13,43, 6,08 Hz, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 4,73 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H) 5,14 - 5,23 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 4 H) 7,64 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,39 (t, *J* = 5,83 Hz, 1 H).

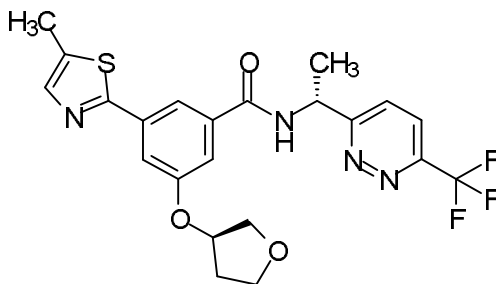
Ejemplo 18: N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida



El producto intermedio 5B (69 mg, 0,23 mmol), el producto intermedio XV (43 mg, 0,25 mmol), DIPEA (117 mg, 0,9 mmol) y HATU (120 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,95 min) para dar el compuesto del título, 30 mg (31 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,58 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 2,01 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 5,36 (t, *J* = 7,22 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,95 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,14 (d, *J* = 7,35 Hz, 1 H).

Ejemplo 19: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

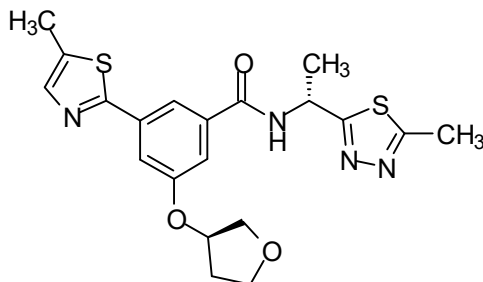


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico (50 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanamina (48 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (113 µl, 0,65 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó HATU (74 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 39,5 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] = 7,88 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,06 (ddt, *J* = 6,1, 4,0, 1,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 3H), 3,91 (td, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,26 (dtd, *J* = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,32 min, MS (IEN pos) *m/z* = 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

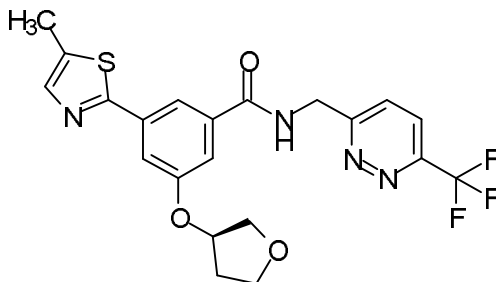


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico (61 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina (43 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó T3P (0,23 ml, 0,4 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 M (2 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó (sobre MgSO₄), se evaporó y el material resultante se trituró con Et₂O para dar 42,0 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,69 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,08 (td, J = 4,2, 2,1 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

5 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,72 min, MS (IEN pos): m/z = 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: 3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]metil]benzamida

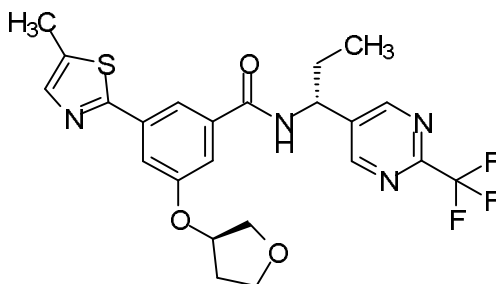


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico (40 mg, 0,13 mmol), monohidrato de 1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]metanamina (31 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (68 µl, 0,52 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó T3P (solución en EtOAc 50 %, 117 µl, 0,20 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con agua (1 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 13 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,04 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,04 – 3,95 (m, 3H), 3,90 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,05, m/z = 465 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 22:** 3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida

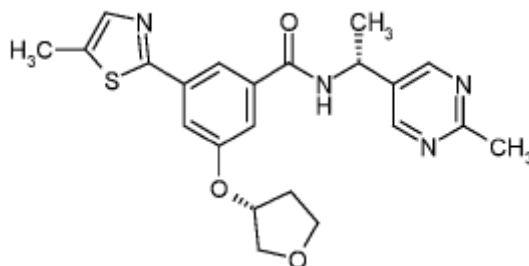


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico (61 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de (1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propan-1-amina (58 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó T3P (0,23 ml, 0,4 mmol, 50 % en EtOAc) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) y se secó por congelamiento a partir de acetónitrilo/agua para dar 70,6 mg (72 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

35 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,60 min, MS (IEN pos): m/z = 493,3(M+H)⁺.

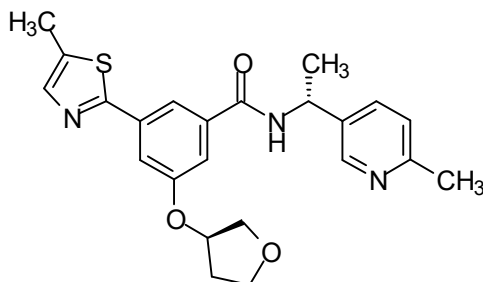
Ejemplo 23: N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida



El producto intermedio 5B (70 mg, 0,23 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (53 mg, 0,25 mmol), DIPEA (119 mg, 0,92 mmol) y HATU (122 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en DMF (3,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,97 min) para dar el compuesto del título, 45 mg (45 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,54 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 4 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 7,48 (dd, J = 2,27, 1,52 Hz, 1 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 7,64 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,91 (t, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,04 (d, J = 7,58 Hz, 1 H).

Ejemplo 24: N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

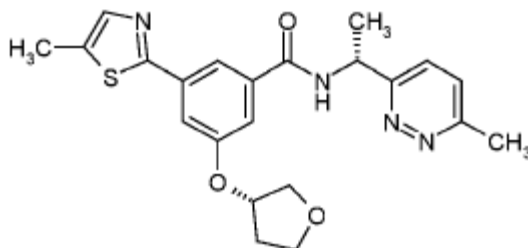


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzoico (61 mg, 0,2 mmol), (1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (33 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó T3P (0,23 ml, 0,4 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 M (2 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El material se trituró con Et_2O para dar 50,7 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 4H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,06, MS (IEN pos) m/z = 424 (M+H) $^+$.

Ejemplo 25: N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

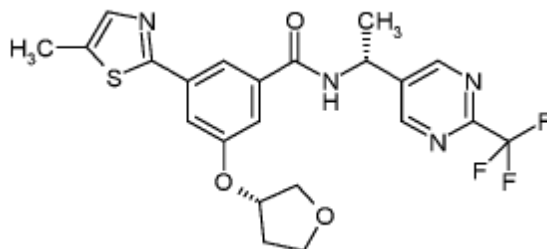


El producto intermedio 5C (240 mg, 0,79 mmol), el producto intermedio XV (191 mg, 1,1 mmol), TEA (0,22 ml, 1,57 mmol) y HATU (329 mg, 0,87 mmol) se disolvieron en DMF (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (*Sistema:* Labomatic Vario 2000, bomba HPLC HD-3000; *Columna:* Chromatex C18 10 μm 125x30 mm; *caudal:* 150 ml/min; *disolvente:* acetonitrilo/ agua; A = 85 %, B = 15 % hasta A = 0 %, B = 100 %; tr: 6,26-6,77 min) para dar el compuesto del título, 150 mg (44 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,59 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3

H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 5,17 - 5,24 (m, 1 H) 5,37 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,64 (d, $J = 1,26$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J = 1,39$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H).

Ejemplo 26: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

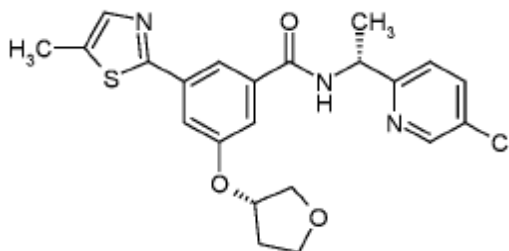


5

El producto intermedio 5C (230 mg, 0,75 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etan-1-amina (239 mg, 0,9 mmol), TEA (0,42 ml, 3,01 mmol) y HATU (430 mg, 1,13 mmol) se disolvieron en DMF (6,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (*Sistema*: Labomatic Vario 2000, bomba HPLC HD-3000; *Columna*: Chromatex C18 10 μ m 125x30 mm; *caudal*: 150 ml/min; *disolvente*: acetonitrilo/ agua; A = 70 %, B = 30 % hasta A = 0 %, B = 100 %; tr: 6,46-7,42 min) para dar el compuesto del título, 205 mg (57 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,61 (d, $J = 7,16$ Hz, 3 H) 2,02 (d, $J = 6,03$ Hz, 1 H) 2,19 - 2,33 (m, 1 H) 3,74 - 3,96 (m, 4 H) 5,15 - 5,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,65 (d, $J = 1,13$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 9,09 - 9,20 (m, 3 H).

10

Ejemplo 27: N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzamida



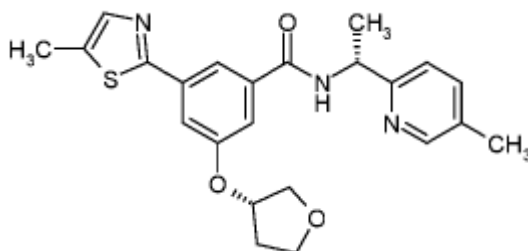
15

El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanamina (106 mg, 0,55 mmol), TEA (0,16 ml, 1,18 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (4,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,22 min) para dar el compuesto del título, 100 mg (57 % de rendimiento).

20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,53 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,32 (m, 1 H) 3,76 - 3,95 (m, 4 H) 5,14 - 5,26 (m, 2 H) 7,47 (d, $J = 8,36$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,65 (d, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 7,91 (dd, $J = 8,62, 2,53$ Hz, 1 H) 7,96 (t, $J = 1,39$ Hz, 1 H) 8,58 (d, $J = 2,03$ Hz, 1 H) 9,08 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H).

Ejemplo 28: N-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzamida



25

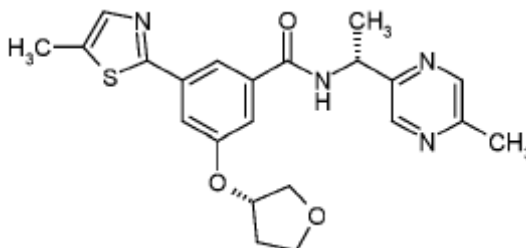
El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etanamina (95 mg, 0,55 mmol), TEA (0,08 ml, 0,59 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (3,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,15 min) para dar el compuesto del título, 93 mg (56 % de rendimiento).

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,50 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 4 H) 3,75 - 3,95

(m, 4 H) 5,12 - 5,24 (m, 2 H) 7,30 (d, $J = 7,86$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,64 (d, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J = 1,39$ Hz, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 9,00 (d, $J = 7,86$ Hz, 1 H).

Ejemplo 29: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida



- 5 El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), diclorhidrato de ((1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (116 mg, 0,55 mmol), TEA (0,16 ml, 1,18 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (4,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,04 min) para dar el compuesto del título, 50 mg (30 % de rendimiento).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,54 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H) 1,97 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,17 - 5,28 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 7,94 (t, $J = 1,52$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 1,01$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 9,09 (d, $J = 7,35$ Hz, 1 H).

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7 se preparó el siguiente ejemplo usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
30		N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 2,4$, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,33 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,05 (ddd, $J = 5,9$, 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, $J = 8,4$, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,87 min, MS (IEN pos): $m/z = 424,4$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

15

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
31		N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,4$, 1,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,51 min, MS (IEN pos): $m/z = 379,1$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

(continuación)

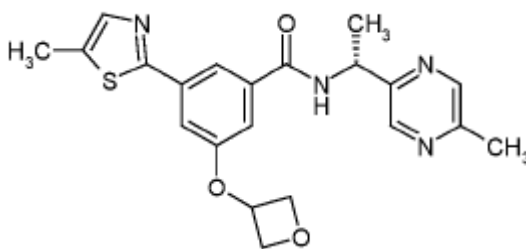
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
32		N-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 4,83 – 4,81 (m, 4H), 2,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,48 min, MS (IEN pos): m/z = 416,0 (M+H) ⁺ .
33		N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,32 (p, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,99 min, MS (IEN pos): m/z = 392,1 (M+H) ⁺ .
34		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, Benceno-d ₆): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,00 min, MS (IEN pos): m/z = 393,1 (M+H) ⁺ .
35		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,78 min, MS (IEN pos) m/z = 379 (M+H) ⁺ .
36		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,97 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,54 min, MS (IEN pos) m/z = 447 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
37		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,64 min, MS (IEN pos) m/z = 437 (M+H) ⁺
38		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,18 min, MS (IEN pos): m/z = 447 (M+H) ⁺ .
39		N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 5,17 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico A) Tr = 1,17 min, MS (IEN pos): m/z = 393,1 (M+H) ⁺ .

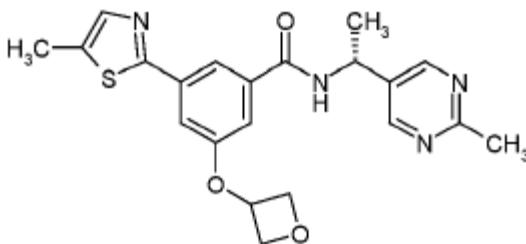
Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
40		3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,94 (s, 2H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,74 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,87 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,478 min, MS (IEN pos): m/z = 461,1 (M+H) ⁺ .
41		3-(but-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,61 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,80 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,11 min, MS (IEN pos): m/z = 413 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 42: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida

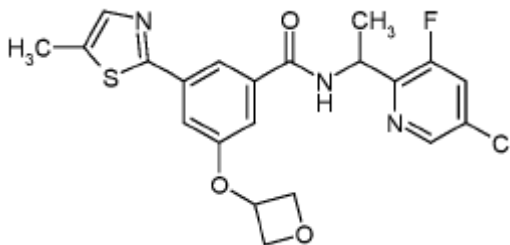
El producto intermedio 5F (81 mg, 0,28 mmol), (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (44 mg, 0,32 mmol), DIPEA (144 mg, 1,11 mmol) y HATU (148 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en DMF (3,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,00 min) para dar el compuesto del título, 20 mg (18 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,54 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 4,95 (t, *J* = 6,95 Hz, 2 H) 5,23 (s, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 7,37 (t, *J* = 1,52 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 43: N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida

El producto intermedio 5F (73 mg, 0,25 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (58 mg, 0,28 mmol), DIPEA (0,17 ml, 1,0 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol) se disolvieron en DMF (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,93 min) para dar el compuesto del título, 48 mg (47 % de rendimiento).

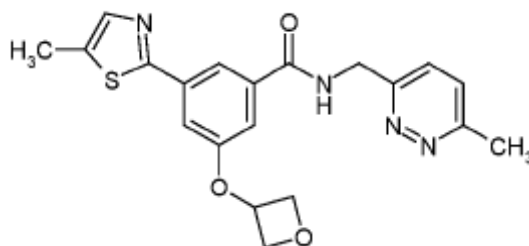
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,55 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,55 - 4,62 (m, 2 H) 4,91 - 4,99 (m, 2 H) 5,16 (t, *J* = 7,22 Hz, 1 H) 5,41 - 5,50 (m, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,07 (d, *J* = 7,35 Hz, 1 H).

Ejemplo 44: N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida

El producto intermedio 5F (74 mg, 0,25 mmol), (+/-)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etanamina (49 mg, 0,28 mmol), DIPEA (131 mg, 1,02 mmol) y HATU (136 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en DMF (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,24 min) para dar el compuesto del título, 50 mg (43 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,52 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,95 (t, *J* = 6,59 Hz, 2 H) 5,36 - 5,49 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 7,96 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,07 (dd, *J* = 9,89, 2,03 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

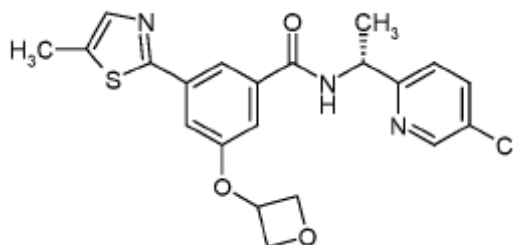
Ejemplo 45: N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida



El producto intermedio 5F (73 mg, 0,25 mmol), 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (34 mg, 0,27 mmol), DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol) se disolvieron en DMF (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,87 min) para dar el compuesto del título, 40 mg (40 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,61 (s, 3 H) 4,59 (dd, *J* = 7,86, 4,82 Hz, 2 H) 4,73 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H) 4,96 (t, *J* = 6,84 Hz, 2 H) 5,40 - 5,50 (m, 1 H) 7,36 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 2,53, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,65 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 8,01 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,41 (t, *J* = 5,96 Hz, 1 H).

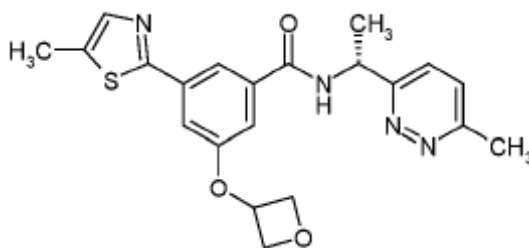
Ejemplo 46: N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida



El producto intermedio 5F (81 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanamina (59 mg, 0,31 mmol), DIPEA (144 mg, 1,11 mmol) y HATU (148 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en DMF (3,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,17 min) para dar el compuesto del título, 20 mg (17 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,52 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 4,59 (ddd, *J* = 7,16, 4,63, 2,66 Hz, 2 H) 4,96 (t, *J* = 6,59 Hz, 2 H) 5,19 (t, *J* = 7,22 Hz, 1 H) 5,42 - 5,50 (m, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 (d, *J* = 8,62 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 7,90 (dd, *J* = 8,62, 2,53 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J* = 7,35 Hz, 1 H).

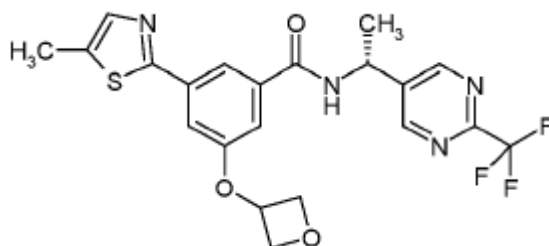
Ejemplo 47: N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida



El producto intermedio 5F (72 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (producto intermedio XV, 47 mg, 0,27 mmol), DIPEA (128 mg, 0,99 mmol) y HATU (132 mg, 0,35 mmol) se disolvieron en DMF (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,92 min) para dar el compuesto del título, 30 mg (30 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,59 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,59 (ddd, *J* = 7,10, 4,44, 2,91 Hz, 2 H) 4,96 (t, *J* = 6,72 Hz, 2 H) 5,36 (t, *J* = 7,35 Hz, 1 H) 5,46 (t, *J* = 5,32 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 1,52 Hz, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 9,16 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H).

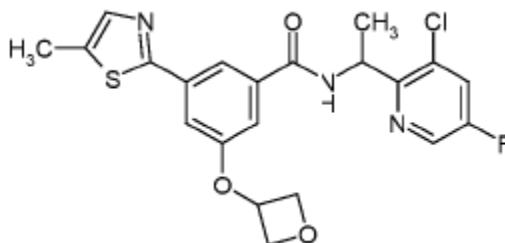
Ejemplo 48: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5F (76 mg, 0,26 mmol), el producto intermedio VI (65 mg, 0,29 mmol), DIPEA (135 mg, 1,04 mmol) y HATU (139 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en DMF (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 80 mg (65 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,61 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,96 (t, *J* = 6,59 Hz, 2 H) 5,29 (s, 1 H) 5,46 (t, *J* = 4,94 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 1,01 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,96 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,18 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

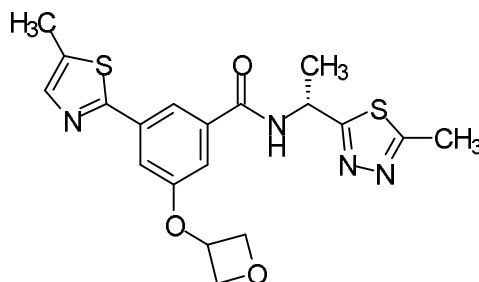
Ejemplo 49: N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida



El producto intermedio 5F (79 mg, 0,27 mmol), (+/-)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etanamina (52 mg, 0,30 mmol), DIPEA (140 mg, 1,08 mmol) y HATU (144 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en DMF (3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,24 min) para dar el compuesto del título, 60 mg (50 % de rendimiento).

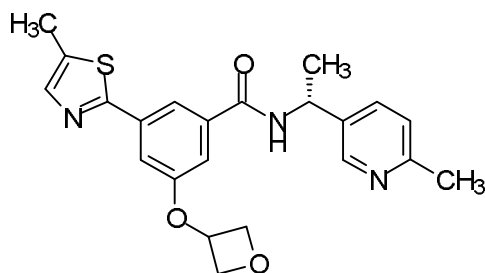
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,49 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,95 (t, *J* = 6,82 Hz, 2 H) 5,41 - 5,48 (m, 1 H) 5,53 (t, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 7,97 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J* = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H).

Ejemplo 50: N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida



Se disolvió ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzoico (58,3 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina (43 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1,0 mmol) en DCM (2 ml). Se agregó T3P (0,23 ml, 0,4 mmol, solución en EtOAc 50 %) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 M (2 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM sobre gel de sílice (eluyente: heptano-acetona, 0 a 1:1) para dar 44,7 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ [ppm] = 7,87 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,33 (p, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,06 - 5,01 (m, 2H), 4,78 (dd, *J* = 7,4, 5,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,61 min, MS (IEN pos): *m/z* = 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 51: N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida

Se disolvió ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzoico (210 mg, 0,72 mmol), (1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etanamina (37 mg, 0,27 mmol), DIPEA (191 μ l, 1,1 mmol) y HATU (125 mg, 0,33 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con agua (1 ml), se secó (sobre Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó dos veces mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 16,8 mg (6 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 2H), 5,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,76 min, MS (IEN pos): m/z = 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

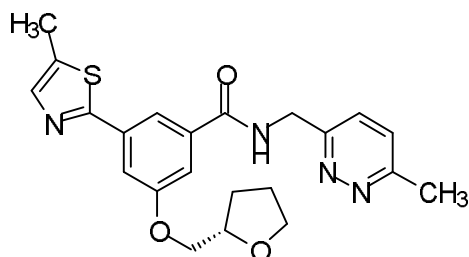
Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1 se preparó el siguiente ejemplo usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
52		3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,91 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 4H), 4,77 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,97, MS (IEN pos) m/z = 451 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7 se preparó el siguiente ejemplo usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
53		3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,48 min, MS (IEN pos): m/z = 479 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Ejemplo 54: N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida

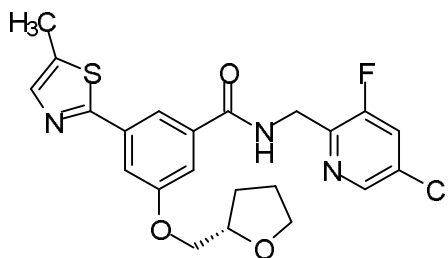


Una mezcla de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (100 mg, 0,313 mmol), (6-metilpiridazin-3-il)metanamina (46 mg, 0,376 mmol), HATU (142 mg, 0,376 mmol) y DIPEA (60 mg, 0,47 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (sílice, eluyendo con EtOAc 100 % seguido por MeOH en DCM 1 - 6 %) para dar 110 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma blancuzca.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,89 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,29 (qd, *J* = 6,8, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (h, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,50 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,07 (dtd, *J* = 12,4, 7,6, 5,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,76 (dq, *J* = 12,2, 7,0 Hz, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,53 min, MS (IEN pos): *m/z* = 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: N-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida

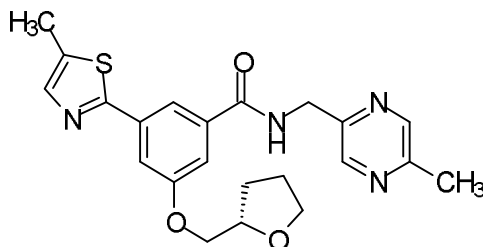


Una mezcla de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (100 mg, 0,313 mmol), clorhidrato de (5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamina (74 mg, 0,376 mmol), HATU (143 mg, 0,376 mmol) y DIPEA (101 mg, 0,783 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 95,2 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 4H), 4,81 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 2H), 4,32 (qd, *J* = 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,95 (dt, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,77 (ddt, *J* = 12,2, 8,4, 7,1 Hz, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,53 min, MS (IEN pos): *m/z* = 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 56: N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida



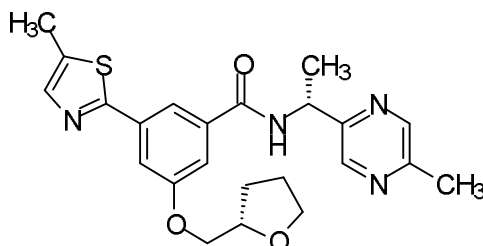
A una solución en agitación de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (49 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina (26,9 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,107 μl, 0,614 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (70,0 mg, 0,184 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 39,8 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título como un vidrio incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,4,

1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,31 (qd, $J = 6,9, 3,9$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,7, 3,9$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 9,7, 6,5$ Hz, 1H), 3,95 (dt, $J = 8,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H).

5 CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,79 min, MS (IEN pos): $m/z = 425,1$ (M^+H) $^+$.

Ejemplo 57: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida

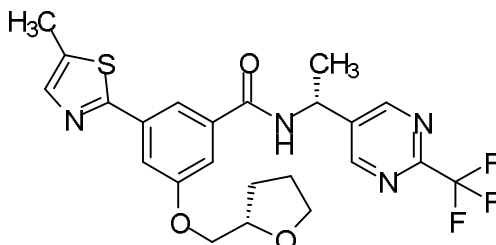


A una solución en agitación de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (49 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (29,3 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,107 μ l, 0,614 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (70,0 mg, 0,184 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre $MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 29,7 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título como un vidrio anaranjado.

15 RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,53 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,42 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,31 (qd, $J = 7,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,7, 3,8$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 9,7, 6,6$ Hz, 1H), 3,95 (dt, $J = 8,3, 6,7$ Hz, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,09 (dtd, $J = 12,4, 7,7, 7,2, 5,5$ Hz, 1H), 1,97 (tq, $J = 15,8, 6,0, 5,2$ Hz, 2H), 1,76 (ddd, $J = 15,6, 12,3, 7,1$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

20 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,96 min, MS (IEN pos): $m/z = 439,1$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 58: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

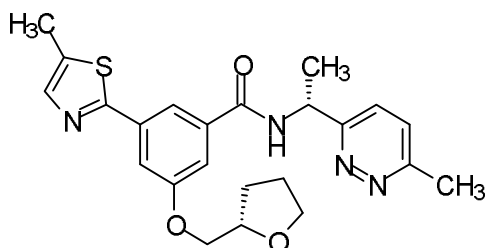


A una solución en agitación de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (49 mg, 0,15 mmol), el producto intermedio VI (38,4 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,107 μ l, 0,614 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (70,0 mg, 0,184 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre $MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por CLAR preparativa (Procedimiento A). El material se purificó adicionalmente por trituración a partir de acetonitrilo para dar 17,5 mg (23 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

30 RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,35 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,30 (qd, $J = 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 9,7, 6,6$ Hz, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 2,53 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,09 (dtd, $J = 12,3, 7,6, 7,2, 5,4$ Hz, 1H), 1,97 (qt, $J = 12,1, 5,8$ Hz, 2H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,59 min, MS (IEN pos): $m/z = 493,1$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 59: N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida

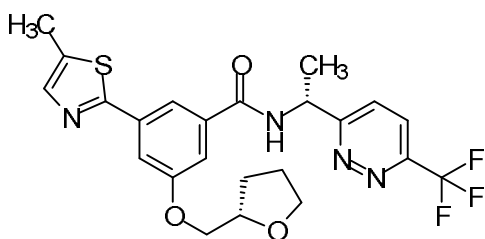


A una solución en agitación de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (49 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (29,3 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,107 μ l, 0,614 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (70,0 mg, 0,184 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A). El material se purificó de nuevo por trituración a partir de acetonitrilo para dar 31,9 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,46 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,08 (qd, $J = 9,7, 5,2$ Hz, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (qt, $J = 12,3, 6,7$ Hz, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,67 min, MS (IEN pos): $m/z = 439,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 60: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

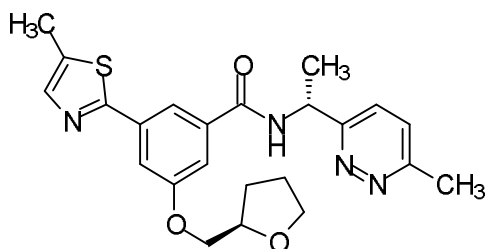


A una solución en agitación de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzoico (50 mg, 0,157 mmol), clorhidrato de (1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etanamina (39 mg, 0,171 mmol) y DIPEA (109 μ l, 0,626 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó HATU (71 mg, 0,187 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 34,7 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 5,53 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,23 (qd, $J = 6,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 2,45 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 4H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,50 min, MS (IEN pos): $m/z = 493,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 61: N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida



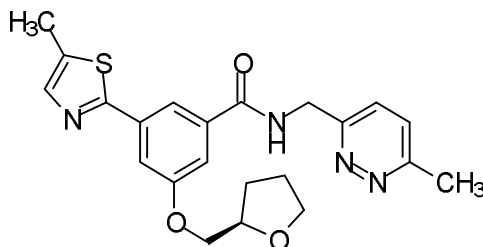
A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]benzoico (40 mg, 0,125 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (29 mg, 0,167 mmol) y DIPEA (87 μ l, 0,499 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (60 mg, 0,158 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente,

luego se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 45 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,49 – 5,40 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,66 min, MS (IEN pos): $m/z = 439,1$ (M+H)+.

10 **Ejemplo 62:** N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida

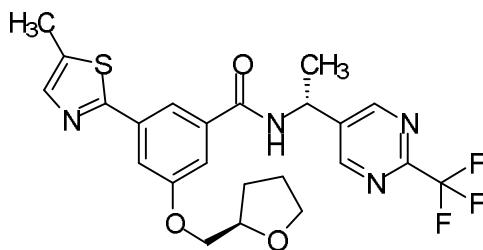


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]benzoico (40 mg, 0,125 mmol), 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (25 mg, 0,203 mmol) y DIPEA (87 μl , 0,499 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (60 mg, 0,158 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 44 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7,89 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,55 min, MS (IEN pos): $m/z = 425,2$ (M+H)+.

Ejemplo 63: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

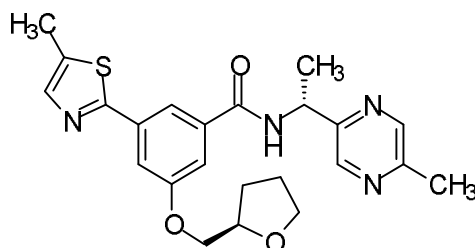


A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]benzoico (40 mg, 0,125 mmol), el producto intermedio VI (33 mg, 0,190 mmol) y DIPEA (87 μl , 0,499 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (60 mg, 0,158 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 42 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, $J = 7,3, 6,6$ Hz, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 4H).

35 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,60 min, MS (IEN pos): $m/z = 493,1$ (M+H)+.

Ejemplo 64: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida



A una solución de ácido 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]benzoico (40 mg, 0,125 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (33 mg, 0,190 mmol) y DIPEA (87 μ l, 0,499 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HATU (60 mg, 0,158 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar 49 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,03 min, MS (IEN pos): m/z = 439,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
65		N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,66 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 9,0, 6,4, 2,7 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,79 min, MS (IEN pos): m/z = 476,1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
66		N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,78 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,50 min, MS (IEN pos): m/z = 425,1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
67		N-[(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,75 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,77 min, MS (IEN pos): m/z = 425,1(M+H) ⁺ .
68		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,82 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,79 (dt, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 (dtd, J = 13,6, 8,2, 5,6 Hz, 1H), 1,78 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,99 min, MS (IEN pos): m/z = 439,2 (M+H) ⁺ .
69		N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,76 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 9,4, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (td, J = 8,9, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) R _t = 3,79 min, MS (IEN pos): m/z = 476,1 (M+H) ⁺ .
70		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 3H), 3,77 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 2,73 (dt, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,55 min, MS (IEN pos): m/z = 493,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
71		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 – 3,86 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,55 min, MS (IEN pos): m/z = 439 (M+H) ⁺ .
72		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 5,61 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 4H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (dq, J = 13,6, 6,9, 6,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,46 min, MS (IEN pos): m/z = 493,1 (M+H) ⁺ .
73		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,85 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 0H), 1,79 – 1,68 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,34 min, MS (IEN pos): m/z = 493 (M+H) ⁺ .
74		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,86 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,95 min, MS (IEN pos): m/z = 439 (M+H) ⁺ .
75		N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,96 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,12 – 3,88 (m, 4H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,60 min, MS (IEN pos): m/z = 425 (M+H) ⁺ .

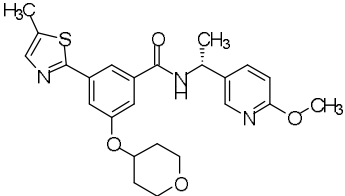
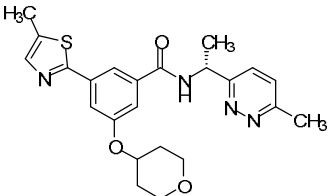
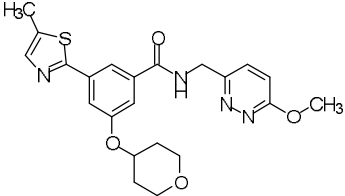
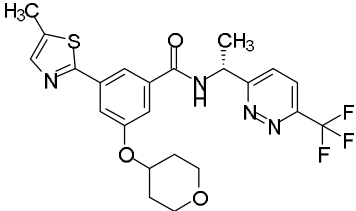
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
76		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,08 – 3,86 (m, 4H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,3, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,81 min, MS (IEN pos): m/z = 425 (M+H) ⁺ .
77		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,86 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,70 min, MS (IEN pos): m/z = 439 (M+H) ⁺ .
78		N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 5,66 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,8, 7,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,55 min, MS (IEN pos): m/z = 476 (M+H) ⁺ .
79		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,75 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 4H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,46 min, MS (IEN pos): m/z = 493,1(M+H) ⁺ .
80		N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 5,81 – 5,71 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,77 min, MS (IEN pos): m/z = 476,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
81		N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,78 min, MS (IEN pos): m/z = 476,1 (M+H) ⁺ .
82		N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,48 min, MS (IEN pos): m/z = 425,2 (M+H) ⁺ .
83		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,58 – 8,54 (m, 1H), 8,44 – 8,40 (m, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2727 min, MS (IEN pos): m/z = 425,1 (M+H) ⁺ .
84		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 – 8,51 (m, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,97 min, MS (IEN pos): m/z = 439,2 (M+H) ⁺ .
85		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,52 min, MS (IEN pos): m/z = 493,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
86		N-[(1R)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,35 – 5,26 (m, 1H), 4,64 (dt, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,27 min, MS (IEN pos): m/z = 454,1 (M+H) ⁺ .
87		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,45 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,61 (ddt, J = 8,8, 5,5, 2,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 28,7 Hz, 2H), 1,82 (ddt, J = 12,6, 8,0, 4,1 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,61 min, MS (IEN pos): m/z = 439,2 (M+H) ⁺ .
88		N-[(6-metoxipiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,66 (dq, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,2, 3,2 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,82 (dtd, J = 12,0, 8,1, 3,8 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,82 min, MS (IEN pos): m/z = 441,1 (M+H) ⁺ .
89		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (dq, J = 9,9, 5,4, 4,9 Hz, 2H), 3,60 (ddt, J = 11,6, 6,2, 2,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,79 (dd, J = 28,1, 5,6 Hz, 5H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,44 min, MS (IEN pos): m/z = 492,0 (M+H) ⁺ .

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
90		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]propil}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (tt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,10 – 1,97 (m, 4H), 1,81 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,74 min, MS (IEN pos): m/z = 507,3 (M+H) ⁺ .
91		N-((1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 10,4, 4,5 Hz, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,81 (ddq, J = 12,8, 8,4, 4,0 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,18 min, MS (IEN pos): m/z = 438,1 (M+H) ⁺ .
92		N-((1R)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,7, 8,4, 3,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) 99 % @ Tr = 2,87 min, MS (IEN pos): m/z = 445,2 (M+H) ⁺ .

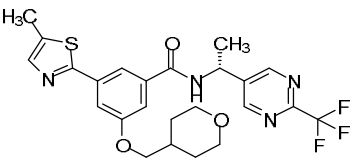
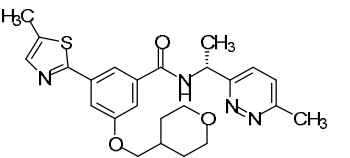
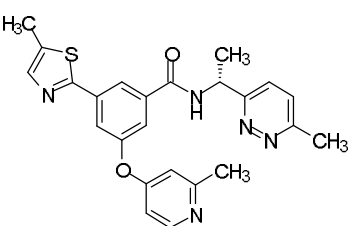
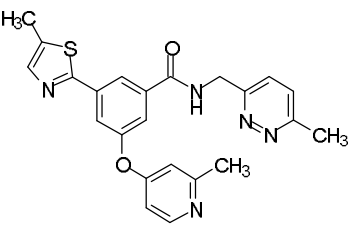
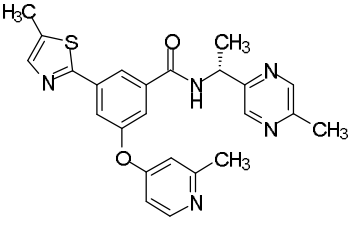
Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
93		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,46 (ddd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,69 min, MS (IEN pos): m/z = 439,2 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
94		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,77 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,48 (qd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,18 min, MS (IEN pos): m/z = 453,2 (M+H)$^+$.
95		N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,66 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,48 (qd, J = 12,2, 4,7 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,73 min, MS (IEN pos): m/z = 507 (M+H)$^+$.
96		N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,75 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 (tdd, J = 15,6, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 1,52 – 1,43 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,97 min, MS (IEN pos): m/z = 490,1 (M+H)$^+$.
97		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,93 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,48 (ddd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,96 min, MS (IEN pos): m/z = 439,2 (M+H)$^+$.

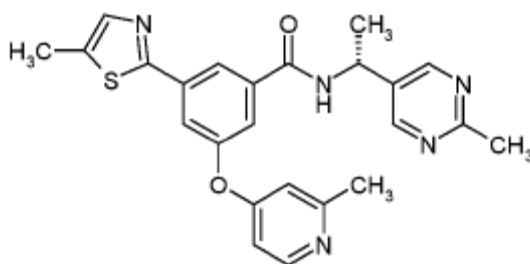
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
98		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (qd, J = 12,2, 4,6 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,72 min, MS (IEN pos): m/z = 507,1 (M+H) ⁺ .
99		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 5H), 1,47 (qd, J = 12,2, 4,4 Hz, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,84 min, MS (IEN pos): m/z = 453 (M+H) ⁺ .
100		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 2H), 5,45 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 2,87 min, MS (IEN pos): m/z = 446 (M+H) ⁺ .
101		N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,73 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 2,80 min, MS (IEN pos): m/z = 432,1 (M+H) ⁺ .
102		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 5,45 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,00 min, MS (IEN pos): m/z = 446,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
103		3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,94 (s, 2H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 500,1 (M+H) ⁺ .
104		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,73 (dt, J = 8,1, 2,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 2,90 min, MS (IEN pos): m/z = 432,1 (M+H) ⁺ .
105		3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,38 (dd, J = 5,3, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 6H), 1,93 (d, J = 7,1 Hz, 0H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,16 min, MS (IEN pos): m/z = 499,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo **106**: 3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



Ácido 3-bromo-5-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]benzoico

- 5 El producto intermedio 1 (2,3 g, 9,95 mmol), 4-bromo-2-metilpiridina (2,05 g, 11,95 mmol) y Cs₂CO₃ (19,5 g, 59,7 mmol) en DMF (150 ml) se agitaron a 120 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 1,1 g (36 % de rendimiento).

3-bromo-5-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida

- 10 Se disolvió ácido 3-bromo-5-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]benzoico (273 mg, 0,89 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (205 mg, 0,97 mmol), DIPEA (0,76 ml, 4,4 mmol) y HATU (371 mg, 0,97 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó más diclorhidrato de (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (205 mg, 0,97 mmol), DIPEA (0,76 ml, 4,4 mmol) y HATU (371 mg, 0,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del
- 15

título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,52 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 5,13 (s, 1 H) 6,78 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J* = 1,39 Hz, 2 H) 7,99 (t, *J* = 1,64 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 8,69 (s, 2 H) 9,03 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H).

5 Ácido (3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-[(1*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]carbamoil)fenil)borónico

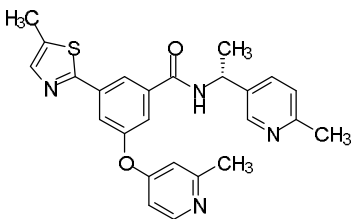
Se disolvió 3-bromo-5-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-*N*-[(1*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida (0,97 g, 77 % de pureza, 1,75 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,11 g, 4,37 mmol) y acetato de potasio (0,58 g, 5,94 mmol) en 1,4-dioxano. Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (80 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 96 mg (14 % de rendimiento).

10 3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-*N*-[(1*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

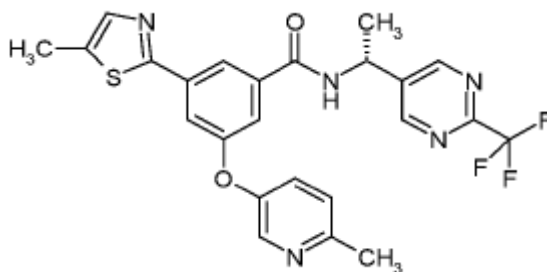
Se disolvió ácido (3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-[(1*R*)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]carbamoil)fenil)borónico (96 mg, 0,24 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (65 mg, 0,37 mmol) en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (0,59 ml) y THF (4 ml). Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,03 min) para dar el compuesto del título, 27 mg (25 % de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,54 (d, *J* = 7,16 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 5,17 (s, 1 H) 6,84 (dd, *J* = 5,65, 2,45 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,37 (d, *J* = 5,65 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,14 (d, *J* = 7,35 Hz, 1 H).

20 Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1 se preparó el siguiente ejemplo usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
107		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 1,4 Hz, 0H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 0H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 2H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 2,50 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 6H), 2,45 (s, 3H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,25 min, MS (IEN pos): <i>m/z</i> = 445,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo **108:** 3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-*N*-[(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



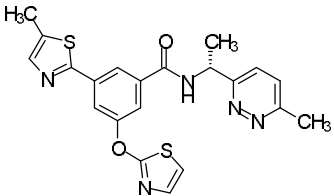
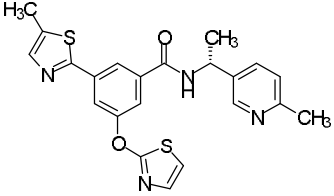
25 El producto intermedio 5N (375 mg, 1,15 mmol), el producto intermedio VI (242 mg, 1,26 mmol), DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol) y HATU (612 mg, 1,61 mmol) se disolvieron en DMF (13,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se extrajo tres veces con EE y se evaporó a sequedad nuevamente. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,16 min) para dar el compuesto del título 18,5 mg (3,2 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,61 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 5,24 - 5,33 (m, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,36 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J* = 8,49, 2,91 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J* = 1,39 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 8,12 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 9,11 (s, 2 H) 9,23 - 9,29 (m, 1 H).

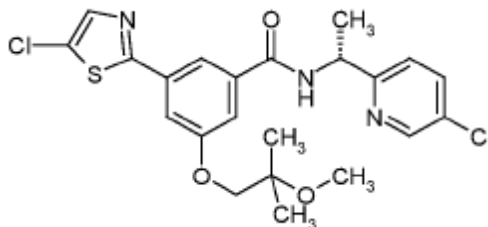
Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico y la amina apropiados como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
109		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,82 min, MS (IEN pos): m/z = 453,2 (M+H) ⁺ .
110		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,21 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,48 min, MS (IEN pos): m/z = 453,2 (M+H) ⁺ .
111		3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,41 min, MS (IEN pos): m/z = 507,1 (M+H) ⁺ .
112		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,04 min, MS (IEN pos): m/z = 438,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

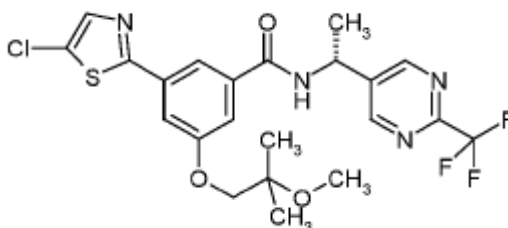
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
113		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,19 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,50 – 5,43 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,77 min, MS (IEN pos): m/z = 438,0 (M+H) ⁺ .
114		N-[(1R)-1-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 8,56 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,24 min, MS (IEN pos): m/z = 437,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 115: N-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benzamida



- 5 El producto intermedio 5Q (115 mg, 0,34 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanamina (77 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,35 mmol) y HATU (179 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,44 min) para dar el compuesto del título, 81 mg (50 % de rendimiento).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,25 (s, 6 H) 1,53 (d, J = 6,97 Hz, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,19 (d, J = 7,16 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,48, 2,45 Hz, 1 H) 7,96 (t, J = 1,41 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 9,10 (d, J = 7,54 Hz, 1 H).

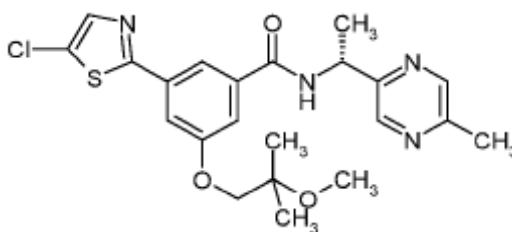
Ejemplo 116: 3-(5-cloro-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5Q (115 mg, 0,34 mmol), el producto intermedio VI (77 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,35 mmol) y HATU (179 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,41 min) para dar el compuesto del título, 97 mg (56 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,22 - 1,25 (m, 6 H) 1,61 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,93 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,18 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

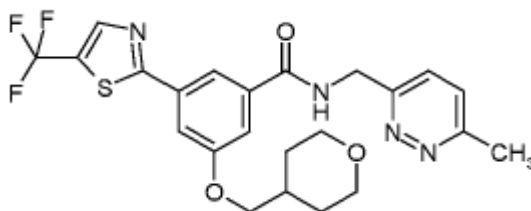
Ejemplo 117: 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]benzamida



El producto intermedio 5Q (115 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (58 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,35 mmol) y HATU (179 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,28 min) para dar el compuesto del título, 38 mg (23 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,23 - 1,25 (m, 6 H) 1,55 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,19 - 5,28 (m, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,49 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 9,08 - 9,14 (m, 1 H).

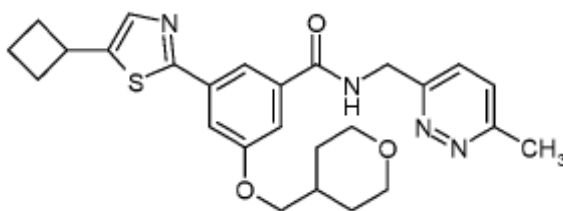
Ejemplo 118: N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida



El producto intermedio 5R (55 % de pureza, 110 mg, 0,156 mmol), 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (19 mg, 0,156 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y HATU (83 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,19 min) para dar el compuesto del título, 14 mg (18 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 - 1,43 (m, 2 H) 1,70 (s. a., 2 H) 1,97 - 2,12 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J* = 11,12, 3,28 Hz, 2 H) 4,00 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,74 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 7,54 (s, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,12 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,51 - 8,64 (m, 1 H) 9,43 (s, 1 H).

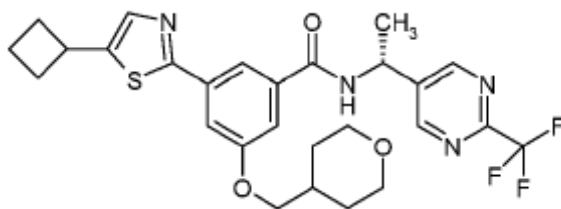
Ejemplo 119: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida



El producto intermedio 5S (53 mg, 0,14 mmol), 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (18 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y HATU (76 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,22 min) para dar el compuesto del título, 31 mg (45 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,30 - 1,43 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,14 (d, J = 2,53 Hz, 2 H) 2,43 (d, J = 8,11 Hz, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,35 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 3,96 (d, J = 6,59 Hz, 2 H) 4,73 (d, J = 5,83 Hz, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 0,76 Hz, 1 H) 7,99 (t, J = 1,39 Hz, 1 H) 9,35 - 9,42 (m, 1 H).

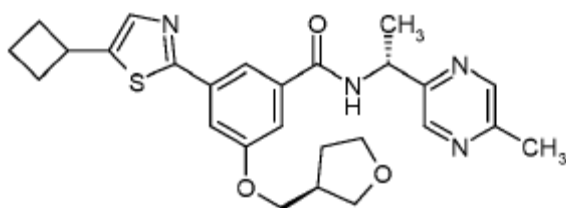
Ejemplo 120: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5S (53 mg, 0,14 mmol), el producto intermedio VI (27 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y HATU (76 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,47 min) para dar el compuesto del título, 40 mg (52 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,61 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,67 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,39 - 2,47 (m, 2 H) 3,35 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 3,97 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 5,25 - 5,35 (m, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 7,55 - 7,58 (m, 1 H) 7,68 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,94 (t, J = 1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,13 - 9,16 (m, 1 H).

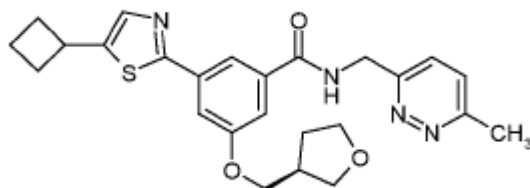
Ejemplo 121: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida



El producto intermedio 5T (150 mg, 0,42 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (105 mg, 0,5 mmol), TEA (0,09 ml, 0,63 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en DMSO (4,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,31 min) para dar el compuesto del título, 38 mg (19 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,55 (d, J = 7,10 Hz, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 (dd, J = 10,65, 9,38 Hz, 2 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,44 (dt, J = 8,24, 3,11 Hz, 2 H) 2,47 - 2,49 (m, 3 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 3,58 (dd, J = 8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,68 (d, J = 7,10 Hz, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 3 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 5,24 (s, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,97 (t, J = 1,39 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 0,76 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 9,09 (d, J = 7,35 Hz, 1 H).

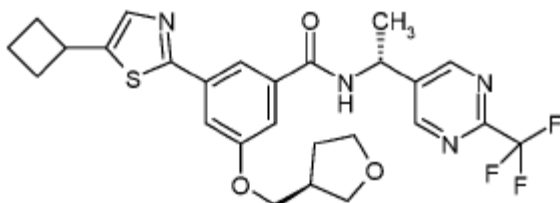
Ejemplo 122: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida



El producto intermedio 5T (150 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (93 mg, 0,58 mmol), TEA (0,09 ml, 0,63 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en DMF (4,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,19 min) para dar el compuesto del título, 13 mg (6 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,70 (dd, *J* = 13,31, 5,96 Hz, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,57 (dd, *J* = 8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,67 (q, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 3 H) 3,97 - 4,12 (m, 2 H) 4,73 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,68 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 9,39 (t, *J* = 5,83 Hz, 1 H).

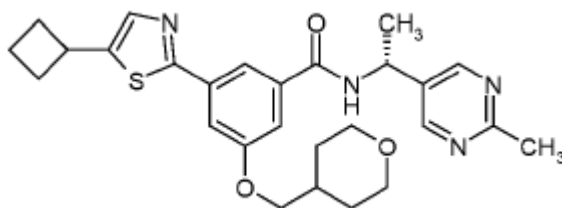
Ejemplo 123: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5T (150 mg, 0,42 mmol), el producto intermedio VI (104 mg, 0,46 mmol), TEA (0,09 ml, 0,63 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en DMSO (4,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,42 min) para dar el compuesto del título, 100 mg (45 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,61 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 (td, *J* = 9,06, 1,90 Hz, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 3,57 (dd, *J* = 8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 3 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,53 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,16 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

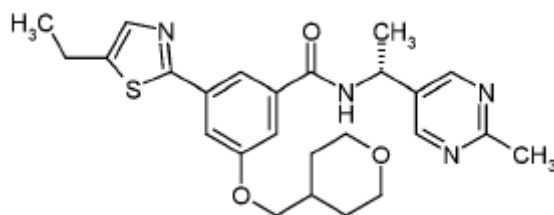
Ejemplo 124: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida



El producto intermedio 5S (53 mg, 0,14 mmol), (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (20 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y HATU (76 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,28 min) para dar el compuesto del título, 21 mg (29 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,55 (d, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,15 (s, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,35 (d, *J* = 1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 2 H) 3,96 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 5,13 - 5,23 (m, 1 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 2,40, 1,64 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 7,93 (t, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,01 - 9,06 (m, 1 H).

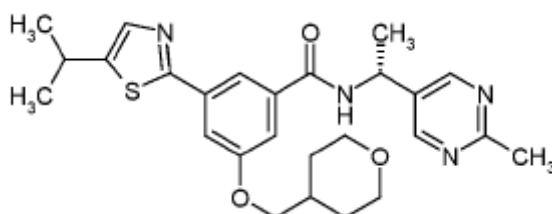
Ejemplo 125: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida



El producto intermedio 5U (50 mg, 0,14 mmol), (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (20 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (77 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,16 min) para dar el compuesto del título, 23 mg (34 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 (t, *J* = 7,48 Hz, 3 H) 1,37 (dd, *J* = 12,55, 4,18 Hz, 2 H) 1,55 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,84 - 2,95 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J* = 11,15, 3,04 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 5,17 (t, *J* = 7,22 Hz, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,53 - 7,56 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,91 (t, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,04 (d, *J* = 7,35 Hz, 1 H).

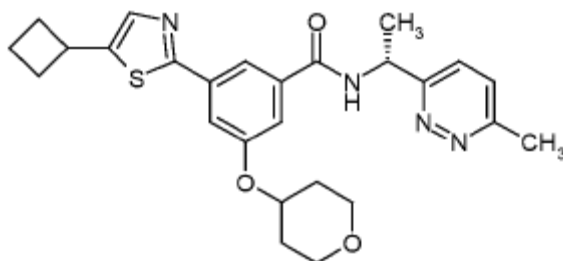
Ejemplo 126: N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)benzamida



El producto intermedio 5V (70 mg, 0,19 mmol), (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (27 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol) y HATU (103 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,23 min) para dar el compuesto del título, 11 mg (11 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,33 (d, *J* = 6,84 Hz, 6 H) 1,37 (d, *J* = 8,62 Hz, 2 H) 1,55 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 1,70 (d, *J* = 10,65 Hz, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 2,57 - 2,60 (m, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J* = 11,41, 2,28 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 5,10 - 5,23 (m, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,68 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,92 (t, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 8,99 - 9,09 (m, 1 H).

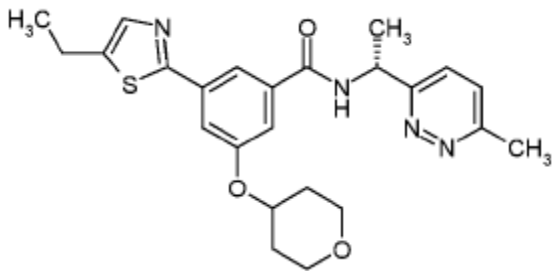
Ejemplo 127: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida



El producto intermedio 5W (57 mg, 0,16 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (37 mg, 0,17 mmol), TEA (0,03 ml, 0,24 mmol) y HATU (66 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en DMSO (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 27 mg (36 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,56 - 1,69 (m, 5 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 3 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 3,76 - 3,91 (m, 3 H) 4,76 (s, 1 H) 5,32 - 5,41 (m, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H) 7,96 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H).

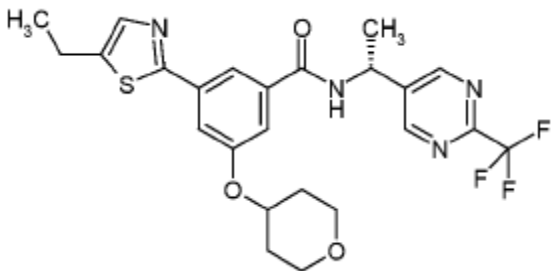
Ejemplo 128: 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida



5 restante en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 12 mg (14 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 (t, *J* = 7,48 Hz, 3 H) 1,55 - 1,69 (m, 5 H) 2,00 (d, *J* = 11,15 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,85 - 2,96 (m, 2 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 5,36 (t, *J* = 7,22 Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,67 (s, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 1 H) 9,13 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H).

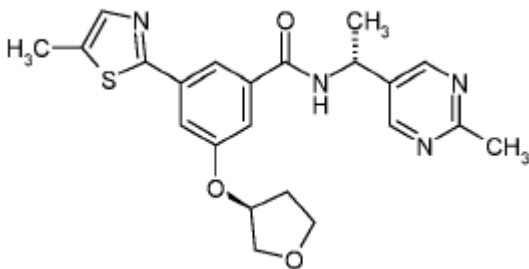
10 **Ejemplo 129:** 3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida



15 temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 15 mg (16 % de rendimiento).

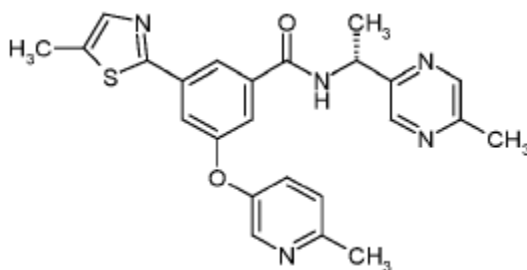
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,29 (t, *J* = 7,48 Hz, 3 H) 1,57 - 1,68 (m, 5 H) 2,00 (dd, *J* = 12,42, 2,53 Hz, 2 H) 2,90 (qd, *J* = 7,48, 0,89 Hz, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 2 H) 3,81 - 3,90 (m, 2 H) 4,71 - 4,81 (m, 1 H) 5,29 (t, *J* = 7,10 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,68 (t, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,93 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,15 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

Ejemplo 130: N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida



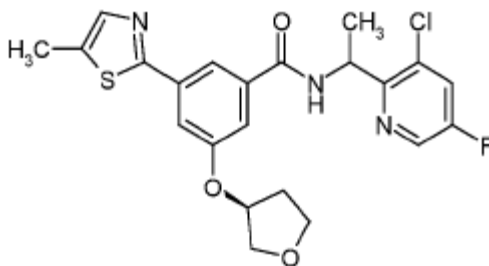
25 0,55 mmol), TEA (0,08 ml, 0,59 mmol) y HATU (1,79 g, 4,72 mmol) se disolvieron en DMF (4,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,98 min) para dar el compuesto del título, 87 mg (52 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,54 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 7,48 (dd, *J* = 2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 7,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,91 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,05 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H).

Ejemplo 131: N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

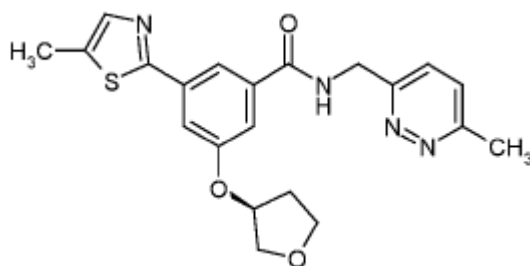
El producto intermedio 5N (375 mg, 1,15 mmol), clorhidrato de (1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etanamina (219 mg, 1,26 mmol), DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol) y HATU (612 mg, 1,61 mmol) se disolvieron en DMF (13,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se extrajo tres veces con EE y se evaporó a sequedad nuevamente. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,97 min) para dar el compuesto del título, 13 mg (2,5 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,53 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 5,22 (s, 1 H) 7,37 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 8,13 (t, *J* = 1,39 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,55 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H).

Ejemplo 132: N-[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), (+/-) 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etanamina (96 mg, 0,55 mmol), TEA (0,08 ml, 0,59 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (3,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,28 min) para dar el compuesto del título, 95 mg (52 % de rendimiento) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,49 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,20 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 5,54 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J* = 1,27 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 7,93 (q, *J* = 1,44 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J* = 8,62, 2,53 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J* = 2,79 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H).

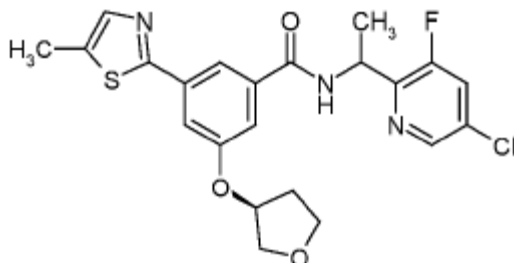
Ejemplo 133: N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida

El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)metanamina (88 mg, 0,55 mmol), TEA (0,08 ml, 0,59 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (4,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 0,91 min) para dar el compuesto del título, 70 mg (42 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,03 (s. a., 1 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 3,77 - 3,94 (m, 4 H) 4,73 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H) 5,16 - 5,23 (m, 1 H) 7,53 (dt, *J* = 6,72, 2,09 Hz, 2 H) 7,57 (s, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,27 Hz, 1 H) 7,98 (t,

$J = 1,39$ Hz, 1 H) 9,40 (t, $J = 5,83$ Hz, 1 H).

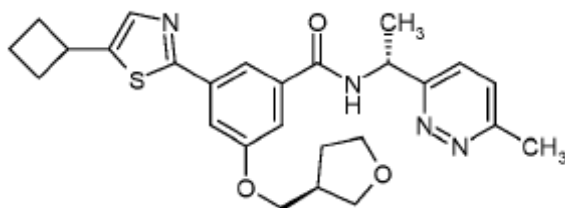
Ejemplo 134: N-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida



El producto intermedio 5C (120 mg, 0,39 mmol), (+/-) 1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etanamina (96 mg, 0,55 mmol), TEA (0,08 ml, 0,59 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en DMF (4,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, tr: 1,28 min) para dar el compuesto del título, 75 mg (41 % de rendimiento) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,51 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,24 (s, 1 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 5,19 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H) 5,42 (s, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 7,93 (q, $J = 1,27$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J = 9,89, 2,03$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H) 9,10 (d, $J = 7,10$ Hz, 1 H).

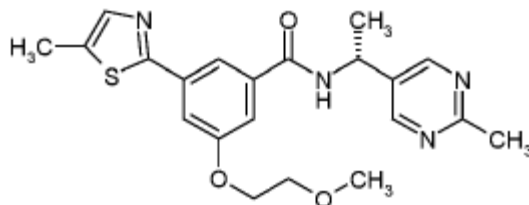
Ejemplo 135: 3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida



El producto intermedio 5T (150 mg, 0,42 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanamina (96 mg, 0,46 mmol), TEA (0,09 ml, 0,63 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en DMSO (4,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 2, tr: 1,24 min) para dar el compuesto del título, 57 mg (29 % de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,59 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H) 1,71 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H) 1,91 (d, $J = 0,76$ Hz, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,68 (d, $J = 6,84$ Hz, 1 H) 3,58 (dd, $J = 8,62, 5,58$ Hz, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 3 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 5,37 (t, $J = 7,22$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, $J = 0,76$ Hz, 1 H) 7,97 (t, $J = 1,39$ Hz, 1 H) 9,14 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H).

Ejemplo 136: 3-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida

El producto intermedio 5Y (5,12 g, 18,6 mmol), diclorhidrato de (1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (5,08 g, 24,2 mmol), DIPEA (16,2 ml, 93 mmol) y HATU (7,78 g, 20,5 mmol) se disolvieron en DMF (25 ml) a 60 °C. Se agregó agua y EE, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título 5,45 g (74 % de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,51 (d, $J = 7,16$ Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 2 H) 4,13 - 4,20 (m, 2 H) 5,12 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,69 (s, 2 H) 8,95 (d, $J = 7,16$ Hz, 1 H).

3-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

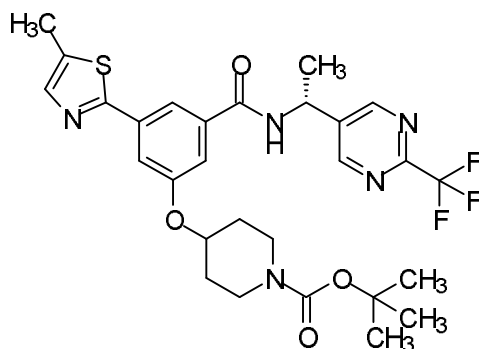
Se disolvió 3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]benzamida (5,3 g, 13,4 mmol), bis(pinacolato)diborano (6,83 g, 26,9 mmol) y acetato de potasio (4,62 g, 47 mmol) en 1,4-dioxano y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Pd(dppf)Cl₂ (984 mg, 1,34 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante otros 5 minutos y luego se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EE y agua. La fase acuosa se extrajo con EE, los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) dio el compuesto del título 2,51 g (42 % de rendimiento).

3-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

Se disolvió 3-(2-metoxietoxi)-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (150 mg, 0,34 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (91 mg, 0,51 mmol) en solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (0,84 ml) y THF. Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (42 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento 1) para dar el compuesto del título, 80 mg (57 % de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,54 (d, *J* = 7,16 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,69 (dd, *J* = 5,18, 3,67 Hz, 2 H) 4,19 - 4,25 (m, 2 H) 5,17 (t, *J* = 7,16 Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,64 (d, *J* = 1,32 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,05 (d, *J* = 7,54 Hz, 1 H).

Ejemplo 137: 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

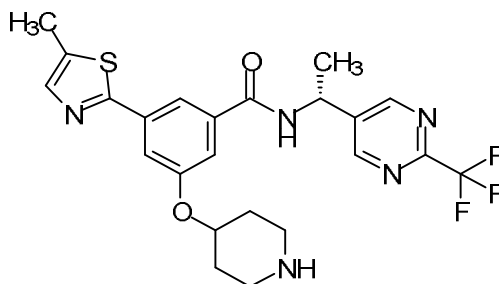


A una solución de ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoico (682 mg, 1,63 mmol), el producto intermedio VI (408 mg, 1,79 mmol) y DIPEA (1,14 ml, 6,52 mmol) en DCM (6 ml) se le agregó T3P (1,43 ml, 2,44 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (6 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (columna de SiO₂ preempaquetada eluyendo con EtOAc) para dar el compuesto del título, 130 mg (46 % de rendimiento), en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,35 (p, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 5,13, MS (IEN pos) *m/z* = 592 (M+H)⁺.

Ejemplo 138: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



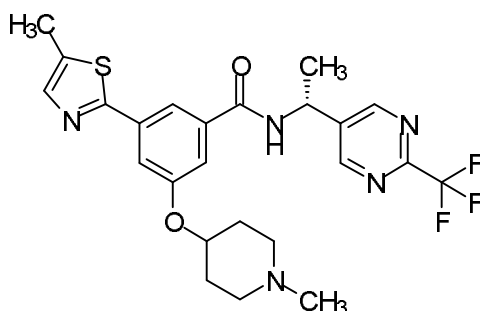
A una solución de 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,169 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó TFA (0,13 ml, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haber cesado el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en DCM y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La fase

orgánica se separó, se secó (sobre MgSO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, 72 mg (85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 4H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,14, MS (IEN pos) m/z = 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 139: 3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

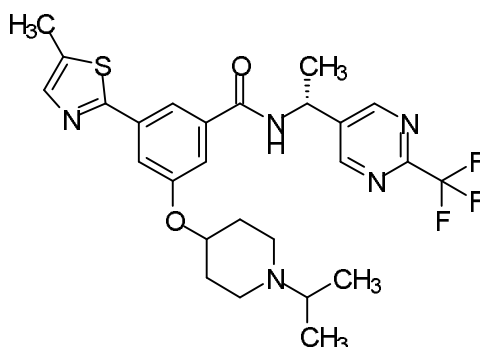


A clorhidrato de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida (80 mg, 0,15 mmol) suspendido en DCE (1 ml) se le agregó solución de formaldehído en agua 37 % (0,045 ml, 0,61 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El análisis por CLEM (Procedimiento A) indicó material de partida sin reaccionar. La reacción se trató nuevamente con solución de formaldehído 37 % (1 ml) y 3 gotas de ácido acético y se agitó durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 h. El análisis por CLEM (Procedimiento A) indicó una conversión completa al producto. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa restante se basificó hasta pH ~8-9 y se extrajo con EtOAc (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sobre MgSO_4), se concentró y se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar el compuesto del título, 39,6 mg (52 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 5H), 2,07 – 2,01 (m, 2H), 2,00 (s, 0H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,23, MS (IEN pos) m/z = 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 140: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



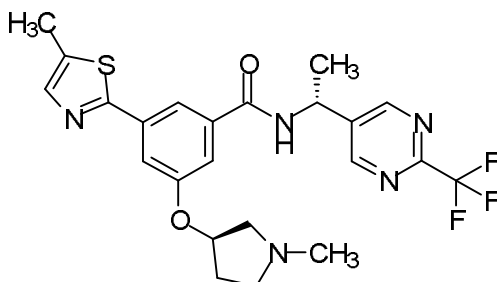
A una solución en agitación de clorhidrato de 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida (80 mg, 50 % de pureza, 0,076 mmol) en DCE (1 ml) se le agregó acetona (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se agregó STAB (20 mg, 0,094 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h. El análisis por CLEM (Procedimiento A) indicó ~20 % de conversión. Se agregó otra porción de acetona (1 ml) y STAB (20 mg, 0,094 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 40 °C. El análisis por CLEM (Procedimiento A) indicó ~50 % de conversión. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se basificó con NaOH 10 M para formar un precipitado de color blanco que se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar el compuesto del título, 20 mg (49 % de rendimiento) en forma de un polvo de color castaño.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,36

(m, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,36, MS (IEN pos) m/z = 534 (M+H)⁺.

- 5 **Ejemplo 141:** 3-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

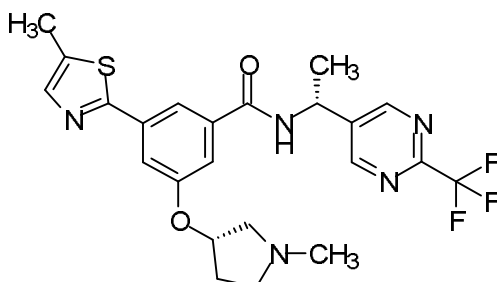


A una solución de 3-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (143 mg, 0,32 mmol) en THF (1 ml) se le agregó hidróxido de litio 1 M (0,48 ml) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se acidificó a pH 4, luego se concentró a sequedad. El residuo de la reacción, el producto intermedio VI (88 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,23 ml, 1,29 mmol) se combinaron en DCM (1 ml) y se agregó T3P (50 % en EtOAc, 0,14 ml, 0,48 mmol) y la solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con salmuera (1 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar el compuesto del título, 42 mg (26 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 5H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,16, MS (IEN pos) m/z = 492 (M+H)⁺.

- Ejemplo 142:** 3-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

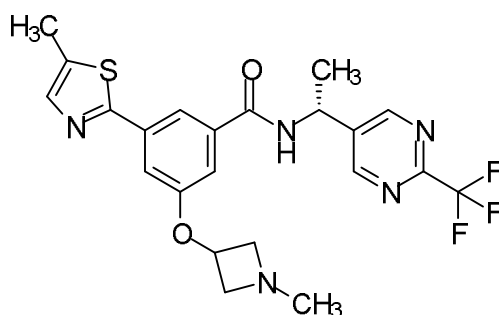


A 3-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (64 mg, 0,19 mmol) en THF se le agregó hidróxido de litio 1 M (0,3 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se acidificó con HCl 2 M y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se le agregó el producto intermedio VI (48 mg, 0,21 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol) y HATU (110 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con agua (1 ml) y se secó (sobre MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar el compuesto del título 23,9 mg (25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 10,8, 5,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 5H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,18 min, MS (IEN pos) m/z = 492 (M+H)⁺.

- Ejemplo 143:** 3-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

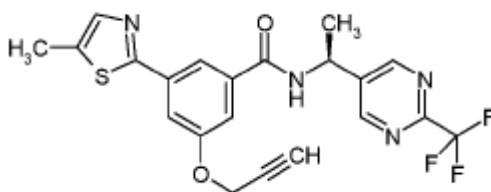


A 3-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (80 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml) se le agregó solución de hidróxido de litio 1 M (0,37 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó a pH 5 con HCl 1 M, luego se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó el producto intermedio VI (67 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,17 ml, 0,99 mmol) y HATU (140 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), se lavó con agua (1 ml), se secó (sobre MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) para dar el compuesto del título 41,3 mg (35 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,69 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 3,11 – 3,18 (m, 2H), 3,78 – 3,85 (m, 2H), 4,82 (p, 1H), 5,34 (p, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 – 7,25 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,92 (s, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,03 min, MS (IEN pos) m/z = 478 (M+H) $^+$.

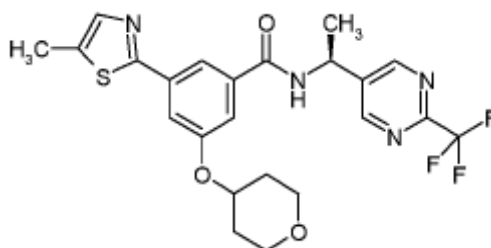
Ejemplo 144: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5D (540 mg, 1,98 mmol), (1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanamina (415 mg, 2,17 mmol), TEA (0,41 ml, 2,96 mmol) y HATU (826 mg, 2,17 mmol) se disolvieron en DMSO (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 600 mg (68 % de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,61 (d, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,64 (t, J = 2,35 Hz, 1 H) 4,95 (d, J = 2,26 Hz, 2 H) 5,30 (t, J = 7,06 Hz, 1 H) 7,53 – 7,58 (m, 1 H) 7,61 – 7,64 (m, 1 H) 7,66 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, J = 7,16 Hz, 1 H).

Ejemplo 145: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



El producto intermedio 5K (530 mg, 1,66 mmol), (1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanamina (349 mg, 1,83 mmol), TEA (0,35 ml, 2,49 mmol) y HATU (694 mg, 1,83 mmol) se disolvieron en DMSO (17 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta una conversión completa y se evaporó a sequedad. El material restante en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar el compuesto del título, 600 mg (73 % de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,54 – 1,70 (m, 5 H) 1,93 – 2,07 (m, 2 H) 3,46 – 3,59 (m, 2 H) 3,80 – 3,91 (m, 2 H) 4,69 – 4,82 (m, 1 H) 5,29 (t, J = 7,06 Hz, 1 H) 7,51 – 7,55 (m, 1 H) 7,56 – 7,61 (m, 1 H) 7,64 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,91 (t, J = 1,32 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,16 (d, J = 7,16 Hz, 1 H).

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 1, se prepararon los siguientes ejemplos usando HATU y los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
146		6-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxil-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,01 (s, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,34 (q, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,80 (dd, 2H), 2,54 (d, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,70 (d, 3H), 1,43 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 5,05 min, MS (IEN pos): 604 (M+H) ⁺ .
147		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (250 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,03 – 8,94 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,42 (q, 1H), 5,14 (ddt, 1H), 4,09 – 3,81 (m, 4H), 3,72 (ddd, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,42 – 2,05 (m, 2H), 1,68 (d, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,44 min, MS (IEN pos): m/z = 479 (M+H) ⁺ .
148		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,31 – 5,25 (m, 1H), 5,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,74 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,36 min, MS (IEN pos): m/z = 464 (M+H) ⁺ .
149		3-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,85 (s, 2H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 6H), 2,45 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,76 – 1,69 (m, 6H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,15 min, MS (IEN pos): m/z = 518 (M+H) ⁺ .
150		3-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,09 (s, 2H), 8,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,76 (tt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,91 – 3,65 (m, 2H), 3,38 (ddd, J = 13,1, 8,3, 3,7 Hz, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 5H), 1,75 – 1,55 (m, 5H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,23 min, MS (IEN pos): m/z = 534 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
151		N-((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,78 – 6,53 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,95 min, MS (IEN pos): m/z = 461 (M+H) ⁺ .
152		N-((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,79 – 6,53 (m, 2H), 5,38 – 5,25 (m, 2H), 5,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,93 min, MS (IEN pos): m/z = 447 (M+H) ⁺ .
153		N-((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,78 – 6,53 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,94 min, MS (IEN pos): m/z = 461 (M+H) ⁺ .
154		N-((1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,60 (tt, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 11,5, 8,6, 2,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,09 min, MS (IEN pos): m/z = 474 (M+H) ⁺ .

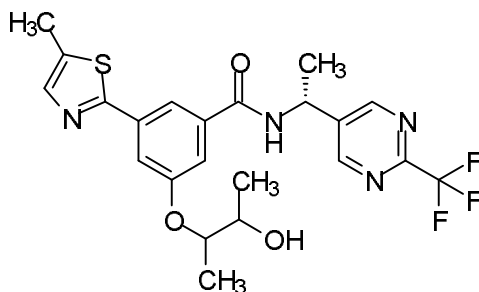
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
155		3-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,48 (dq, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,54 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 506 (M+H) ⁺ .
156		3-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,32 min, MS (IEN pos): m/z = 478 (M+H) ⁺ .
157		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 8,02 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,20 – 4,96 (m, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (td, J = 14,2, 8,3 Hz, 1H), 2,18 (dt, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,42 min, MS (IEN pos): m/z = 478,0 (M+H) ⁺ .
158		3-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]oxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,47 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 4H), 2,34 (s, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,51 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,32 min, MS (IEN pos): m/z = 506 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
159		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,67 – 4,56 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 7,1, 3,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,87 min, MS (IEN pos): m/z = 505,1 (M+H) ⁺ .
160		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,61 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,96 min, MS (IEN pos): m/z = 503,1 (M+H) ⁺ .
161		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,36 – 5,28 (m, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 2H), 4,80 – 4,73 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,12 min, MS (IEN pos): m/z = 465 (M+H) ⁺ .

El producto intermedio 63 se formó en forma de una mezcla de dos isómeros trans. La purificación quiral (Procedimiento 2) dio el ejemplo 162 (Isómero trans 1) y el ejemplo 163 (Isómero trans 2).



5 **Ejemplo 162:** Isómero trans 1; 3-[[3-hidroxitbutan-2-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida

La purificación quiral (Procedimiento 2) sobre 189 mg del producto intermedio 63 dio 72 mg del compuesto del título. Análisis por CFS quiral (Procedimiento 2): 100 % de e.e., Tr = 1,25 min.

10 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,43 (qd, J = 6,2, 3,3 Hz, 1H), 4,02 (qd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,14 min, MS (IEN pos) m/z = 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 163: Isómero trans 2; 3-[[3-hidroxibutan-2-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

La purificación quiral (Procedimiento 2) sobre 189 mg del producto intermedio 63 dio 77,2 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 2): 99,4 % de e.e., Tr = 1,42 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,03 (qd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,15 min, MS (IEN pos) m/z = 481 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 7, se prepararon los siguientes ejemplos usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
164		N-((1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 6,76 – 6,49 (m, 2H), 5,41 – 5,28 (m, 2H), 5,05 – 4,99 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,02 min, MS (IEN pos): m/z = 446,0 (M+H) ⁺ .
165		3-[[trans-3-(dimetilamino)ciclobutil]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,85 (tt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 13,7, 7,6, 6,1 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,34 – 2,27 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,17 min, MS (IEN pos): m/z = 506,2 (M+H) ⁺ .
166		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,06 (ddt, J = 5,9, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,23 min, MS (IEN pos): m/z = 465,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
167		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-([2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,77 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,10 min, MS (IEN pos): m/z = 451,0 (M+H) ⁺ .
168		3-([(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 4H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,22 min, MS (IEN pos): m/z = 518,1 (M+H) ⁺ .
169		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,42 min, MS (IEN pos): m/z = 479,05 (M+H) ⁺ .
170		3-([(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,37 – 5,30 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,16 min, MS (IEN pos): m/z = 501,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
171		N-((1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil)-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 6,76 – 6,51 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,13 min, MS (IEN pos): m/z = 460,1 (M+H) ⁺ .
172		3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]l-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9,14 (d, J = 7,4, 1H), 8,82 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,8, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 5,28 (dq, J = 7,0, 1H), 4,60 (dt, J = 6,8, 2,8, 1H), 3,26 (ddd, J = 14,1, 7,9, 1,6, 1H), 2,84 – 2,60 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 4H), 1,39 – 1,29 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,30 min, MS (IEN pos): m/z = 517,1 (M+H) ⁺ .
173		3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]l-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 14,3, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 3,06 – 2,76 (m, 7H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,60 min, MS (IEN pos): m/z = 532,0 (M+H) ⁺ .
174		3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]l-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 14,3, 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,03 – 2,74 (m, 7H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,61 min, MS (IEN pos): m/z = 532,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

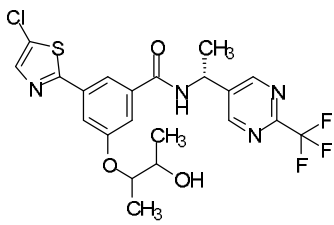
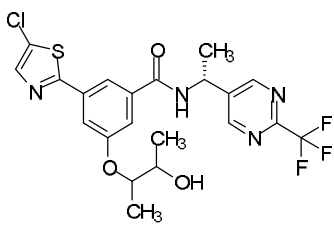
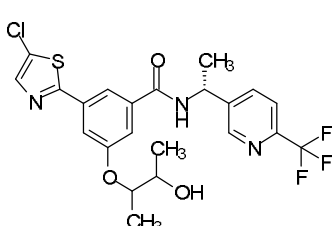
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
175		3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 9,13 (d, J = 7,4, 1H), 8,82 (d, J = 1,6, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1, 1,8, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,49 (dt, J = 11,1, 2,2, 2H), 5,28 (dq, J = 7,2, 1H), 4,60 (dt, J = 6,7, 2,8, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,85 – 2,60 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,07 (q, J = 2,8, 1H), 1,84 (dddd, J = 15,5, 7,3, 5,3, 3,4, 1H), 1,66 (ddt, J = 13,3, 9,4, 4,9, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 4H), 1,40 – 1,30 (m, 1H) CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,28 min, MS (IEN pos): m/z = 517,2 (M+H) ⁺ .
176		3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,40 min, MS (IEN pos): m/z = 506,0 (M+H) ⁺ .
177		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,81 – 8,74 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 2H), 3,88 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,36 min, MS (IEN pos): m/z = 508,1 (M+H) ⁺ .
178		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,14 min, MS (IEN pos): m/z = 509,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

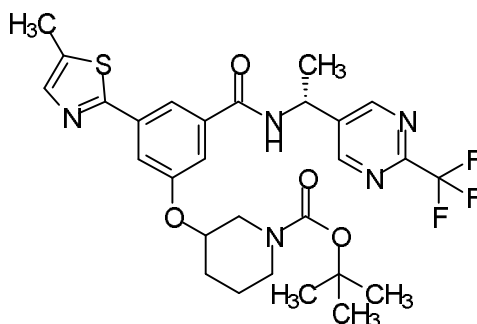
Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
179		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,3, 11,8, 2,2 Hz, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 509 (M+H)⁺.
180		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,78 (s, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 11,7, 11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,36 min, MS (IEN pos): m/z = 508 (M+H)⁺.
181		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,3, 10,0 Hz, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 509 (M+H)⁺.
182		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,14 min, MS (IEN pos): m/z = 509 (M+H)⁺.

236

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
187		Isómero cis 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,94 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,41 (m, 1H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (dd, J = 11,5, 6,3 Hz, 6H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,54 min, MS (IEN pos): m/z = 501 (M+H) ⁺ .
188		Isómero trans 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 1,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,38 min, MS (IEN pos): m/z = 501 (M+H) ⁺ .
189		Isómero trans 2; 3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,46 min, MS (IEN pos): m/z = 499,95 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 190: (3R)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en forma de una mezcla de diastereoisómeros



- 5 A una solución del producto intermedio 5AF (200 mg, 0,44 mmol), el producto intermedio VI (121 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,231 ml, 1,33 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó T3P (solución en EtOAc 50 %, 0,198 ml, 0,66 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por CLEM indicó que no se había consumido completamente el material de partida. Se agregó HATU (50 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (1 ml). La fase orgánica se
- 10 secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía Biotage Isolera™

(eluyendo con EtOAc en heptano 0-80 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada) dio un aceite incoloro que se secó por congelamiento para dar 195 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

5 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,08 (s, 2H), 8,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 3H), 5,33 (m, 1H), 4,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,68 – 3,23 (m, 4H), 2,07 – 1,59 (m, 6H), 1,60 – 1,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,27 min, MS (IEN pos): m/z = 592 (M+H)⁺.

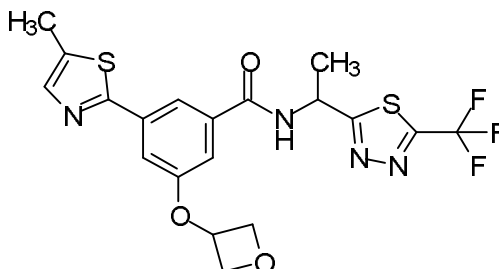
Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 190, se prepararon los siguientes ejemplos usando T3P y HATU con los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
191		3-(but-2-in-1-iloxi)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,73 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,86 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,93 min, MS (IEN pos): m/z = 407 (M+H) ⁺ .
192		3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,15 min, MS (IEN pos): m/z = 518,1 (M+H) ⁺ .

10

Los Ejemplos 193 a 200 se prepararon usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina apropiados. Las mezclas isoméricas se separaron por los procedimientos provistos en sus isómeros aislados.

Ejemplo 193 (Enantiómero 1) y **Ejemplo 194** (Enantiómero 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida, formada como una mezcla de 2 enantiómeros



15

El producto intermedio 5F (40 mg, 0,14 mmol), 1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanamina (38 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se agregó T3P (0,16 ml, 0,28 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado (3 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 10 - 70 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 10 g) para dar 31 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma

20

incolora.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 2H), 4,78 (ddd, J = 7,4, 5,0, 2,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

5 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,37 min, MS (IEN pos): m/z = 471,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 193: Enantiómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 28,7 mg de la mezcla del Enantiómero 1 (Ejemplo 193) y el Enantiómero 2 (Ejemplo 194) para dar 8,9 mg del compuesto del título.

10 Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 2,21 min.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,34 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,39 min, MS (IEN pos): m/z = 471,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 194:** Enantiómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(oxetan-3-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

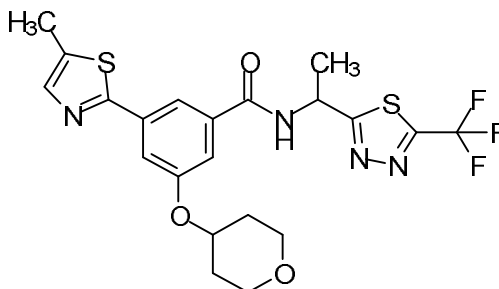
Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 28,7 mg de la mezcla del Enantiómero 1 (Ejemplo 193) y el Enantiómero 2 (Ejemplo 194) para dar 11,7 mg del compuesto del título.

20 Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 99,2 % de e.e. Tr = 2,53 min.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,37 – 5,31 (m, 1H), 5,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,81 – 4,76 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,40 min, MS (IEN pos): m/z = 471,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 195 (Enantiómero 1) y **Ejemplo 196** (Enantiómero 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida, formada como una mezcla de 2 enantiómeros



25 El producto intermedio 5K (96 mg, 0,3 mmol), 1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanamina (84 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,261 ml, 1,5 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se agregó T3P (0,35 ml, 0,6 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado (3 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se

30 secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con Et₂O para dar 112 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,65 (dq, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,82 (dtd, J = 12,4, 8,1, 3,6 Hz, 2H).

35 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,64 min, MS (IEN pos): m/z = 499,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 195: Enantiómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 112 mg de la mezcla del enantiómero 1 (Ejemplo 195) y el enantiómero 2 (Ejemplo 196) para dar 47,8 mg del compuesto del título.

40 Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 2,21 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,84 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 2H).

45 CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,62 min, MS (IEN pos): m/z = 499,1 (M+H)⁺.

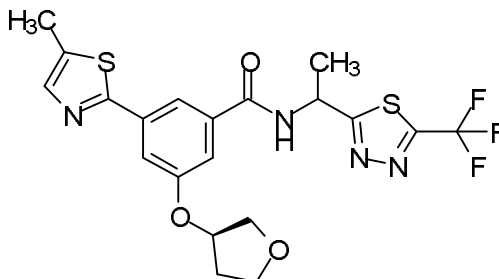
Ejemplo 196: Enantiómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 112 mg de la mezcla del Enantiómero 1 (Ejemplo 195) y el Enantiómero 2 (Ejemplo 196) para dar 49,6 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 2,70 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,85 (s, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,7, 8,4, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,87 – 1,78 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,62 min, MS (IEN pos): m/z = 499,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 197 (Diastereoisómero 1) y **Ejemplo 198** (Diastereoisómero 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida, formada como una mezcla de 2 diastereoisómeros



El producto intermedio 5B (92 mg, 0,3 mmol), 1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanamina (84 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,261 ml, 1,5 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se agregó T3P (0,35 ml, 0,6 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado (3 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 10 - 70 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 10 g) para dar 86,1 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,49 min, MS (IEN pos): m/z = 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 197: Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 86 mg de la mezcla del diastereoisómero 1 (Ejemplo 197) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 198) para dar 34,6 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 2,39 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 1H), 5,10 – 5,06 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (td, J = 14,4, 8,4 Hz, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,49 min, MS (IEN pos): m/z = 485 (M+H)⁺.

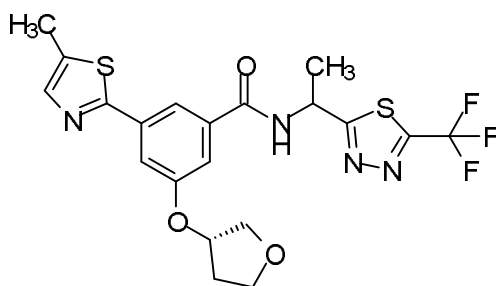
Ejemplo 198: Diastereoisómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 86 mg de la mezcla del Diastereoisómero 1 (Ejemplo 197) y el Diastereoisómero 2 (Ejemplo 198) para dar 36,9 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 99,8 % de e.e. Tr = 2,75 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 5,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,93 (td, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,49 min, MS (IEN pos): m/z = 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 199 (Diastereoisómero 1) y **Ejemplo 200** (Diastereoisómero 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida, formada como una mezcla de 2 diastereoisómeros



El producto intermedio 5C (61 mg, 0,2 mmol), 1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanamina (56 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,174 ml, 1 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se agregó T3P (0,234 ml, 0,4 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado (3 ml) y la fase acuosa luego se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con EtOAc en heptano 20-80 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 10 g) para dar 41,1 mg (42 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,30 (td, J = 14,3, 8,3 Hz, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,43 min, MS (IEN pos): m/z = 485,95 (M+H)⁺.

Ejemplo 199: Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 41 mg de la mezcla del diastereoisómero 1 (Ejemplo 199) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 200) para dar 13,1 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 1,74 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,45 min, MS (IEN pos): m/z = 485,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 200: Diastereoisómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-N-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}benzamida

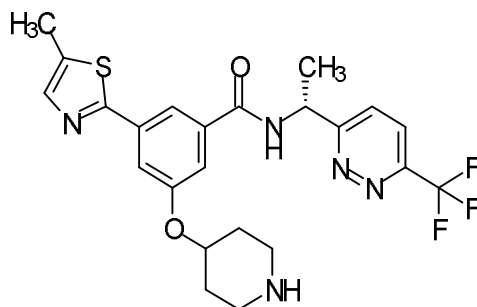
Se llevó a cabo la purificación por CFS quiral (Procedimiento 3) sobre 41 mg de la mezcla del diastereoisómero 1 (Ejemplo 199) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 200) para dar 16,1 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 3): 100 % de e.e. Tr = 2,81 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,45 min, MS (IEN pos): m/z = 485,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 201: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-N-{(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil}benzamida

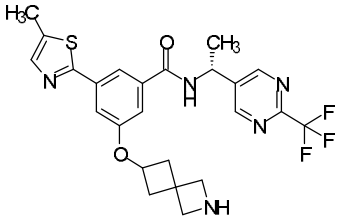
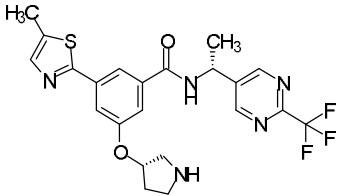
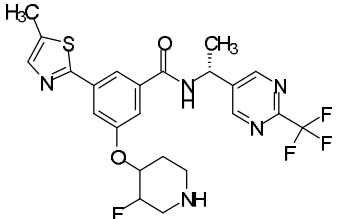


A una solución del producto intermedio 41 (178 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,23 ml, 3,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo con NaOH 1 M (5 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptano-EtOAc, 1:4 a 0:1 seguido por EtOAc-MeOH, 1:0 a 4:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se secó por congelamiento a partir de

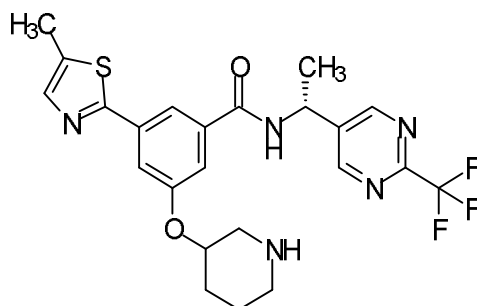
MeCN/agua para dar 101,3 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,53 (tt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,74 – 1,65 (m, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,02 min, MS (IEN pos): m/z = 492,2 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 201, se prepararon los siguientes ejemplos usando TFA y los materiales de partida amina protegida con N-Boc apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
202		3-(2-azaespiro[3.3]hept-6-iloxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,20 min, MS (IEN pos): m/z = 504(M+H) ⁺ .
203		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,61 – 2,50 (m, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,03 min, MS (IEN pos): m/z = 478,1 (M+H) ⁺ .
204		3-[[3-fluoropiperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de isómeros cis	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 4H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,28 min, MS (IEN pos): m/z = 510 (M+H) ⁺ .

10 **Ejemplo 205** (Diastereoisómero 1) y **Ejemplo 206** (Diastereoisómero 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, formada como una mezcla de 2 diastereoisómeros



A una solución del ejemplo 190 (189 mg, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó TFA (0,25 ml, 3,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el

residuo se recogió en agua (1 ml) y se basificó hasta pH 12 con solución de NaOH 10 M para dar un precipitado de color blanco. El precipitado se disolvió y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 160 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 30,0, 8,9 Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).

- 10 **Ejemplo 205:** Diastereoisómero 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

Se llevó a cabo la purificación quiral CLAR (Procedimiento 4) sobre 60 mg de la mezcla del diastereómero 1 (Ejemplo 205) y el diastereómero 2 (Ejemplo 206) para dar 24,6 mg del compuesto del título.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 4): 100 % de e.e. Tr = 10,2 min.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,18 (d, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,48 (tt, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,44 (m, 5H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,08 min, MS (IEN pos): m/z = 492 (MH)⁺.

Ejemplo 206: Diastereoisómero 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

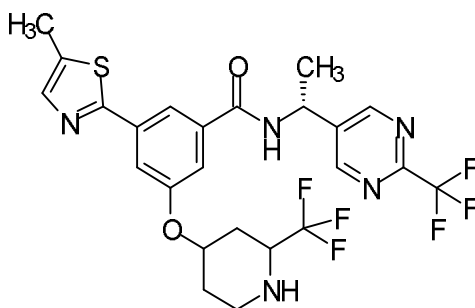
- 20 Se llevó a cabo la purificación quiral CLAR (Procedimiento 4) sobre 60 mg de la mezcla del diastereómero 1 (Ejemplo 205) y el diastereómero 2 (Ejemplo 206) para dar 24,6 mg del compuesto del título.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 4): 96 % de e.e. Tr = 12,4 min.

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,41 (m, 5H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,08 min, MS (IEN pos): m/z = 492 (MH)⁺.

El producto intermedio 67 se formó en forma de una mezcla de dos isómeros cis. La purificación por CFS quiral (Procedimiento 5) dio el ejemplo 207 (Isómero cis 1) y el ejemplo 208 (Isómero cis 2).



- 30 **Ejemplo 207:** Isómero cis 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 5) sobre 46,9 mg del producto intermedio 67 dio 15,3 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 2): 99,6 % de e.e., Tr = 1,66 min.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,47 (ddd, J = 15,5, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 2,80 (td, J = 12,6, 2,4 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,69 min, MS (IEN pos): m/z = 560 (M+H)⁺.

- 40 **Ejemplo 208:** Isómero cis 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

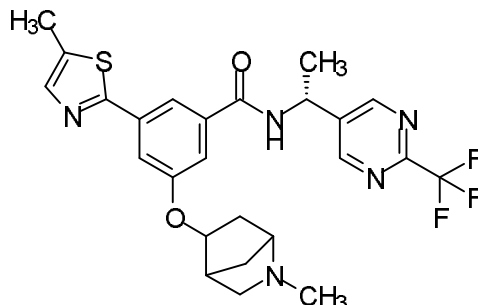
La purificación quiral (Procedimiento 5) sobre 46,9 mg del producto intermedio 67 dio 14,1 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 5): 99,6 % de e.e., Tr = 1,87 min.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 3,32 – 3,19 (m, 2H), 2,78 (td, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67 – 1,59 (m, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,70 min, MS (IEN pos): m/z = 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 209: 3-[[2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



- 5 El producto intermedio 74 (30 mg, 0,06 mmol), formaldehído (37 % en agua) (22,32 μ l, 0,3 mmol) y ácido acético (5,12 μ l, 0,09 mmol) se combinaron en MeOH (2 ml) y se agregó STAB (37,88 mg, 0,18 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se colocó en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
- 10 El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) y se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 13,7 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.
- 15 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,38 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,21 min, MS (IEN pos): m/z = 518,1 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 220/ejemplo 221, se prepararon los siguientes ejemplos usando STAB y los materiales de partida amina apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
210		3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 5H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,06 min, MS (IEN pos): m/z = 506,3 (M+H) ⁺ .
211		3-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,88 (s, 3H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,36 (m, 3H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,84 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (td, J = 6,0, 2,4 Hz, 2H), 3,14 (dt, J = 7,2, 3,3 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,90 min, MS (IEN pos): m/z = 478 (M+H) ⁺ .

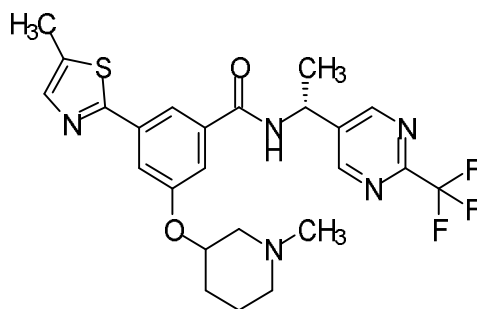
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
212		3-[(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, como un isómero único desconocido	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,58 (dt, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,71 (dtd, J = 49,1, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (tt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 4H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,80 (tdd, J = 13,6, 10,0, 3,8 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,12 min, MS (IEN pos): m/z = 524,2 (M+H) ⁺ .
213		3-[(1-(dimetilamino)ciclopropil]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 3H), 2,51 (s, 6H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (s, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,46 min, MS (IEN pos): m/z = 506,0 (M+H) ⁺ .
214		3-[(2-metil-2-azaespiro[3.3]hept-6-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,60 (p, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,15 (m, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,48 (d, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 5H), 1,64 (d, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,21 min, MS (IEN pos): m/z = 518 (M+H) ⁺ .
215		N-[(1R)-1-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]etil]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,78 – 6,52 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 5H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,85 min, MS (IEN pos): m/z = 488,2 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
216		3-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,78 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,64 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 2,10 – 2,01 (m, 4H), 1,95 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,43 min, MS (IEN pos) m/z = 532,1 (M+H)⁺.
217		3-[(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,60 (ddd, J = 16,6, 10,6, 6,1 Hz, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,96 (m, 2H), 1,84 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,63 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,36 min, MS (IEN pos) m/z = 532,1 (M+H)⁺.
218		3-[(4aS,7R,7aR)-4-metiloctahidrociclopent a[b][1,4]oxazin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,90 – 7,78 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,80 – 4,56 (m, 1H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,73 – 3,57 (m, 1H), 2,84 – 2,67 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,70 – 1,55 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,19 min, MS (IEN pos): m/z = 548,2 (M+H)⁺.
219		3-[(4aS,7S,7aR)-4-metiloctahidrociclopent a[b][1,4]oxazin-7-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,33 – 1,84 (m, 7H), 1,68 (dt, J = 15,5, 8,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 – 1,17 (m, 1H), pico de tiazol CH₃ oscurecido por disolvente. CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,18 min, MS (IEN pos): m/z = 548,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 220 (Diastereoisómero 1) y **ejemplo 221** (Diastereoisómero 2): 3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, formada como una mezcla de 2 diastereoisómeros



El producto intermedio 40 (93 mg, 0,189 mmol), solución de formaldehído en agua 37 % (0,07 ml, 0,946 mmol) y ácido acético (0,02 ml, 0,378 mmol) se combinaron en metanol (1 ml) y se agregó STAB (60 mg, 0,28 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó en agua (1 ml) y se basificó hasta pH 5 con solución de hidróxido de sodio 10 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó a presión reducida y se secó por congelamiento para dar 59 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 30,0, 8,9 Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 220: Diastereoisómero 1; 3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 6) sobre 56 mg de la mezcla del diastereómero 1 (Ejemplo 220) y el diastereómero 2 (Ejemplo 221) dio 29 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 6): 99,8 % de e.e., Tr = 2,01 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,54 (dt, J = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 2,39 (s, 1H), 2,29 (s, 4H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 2H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,16 min, MS (IEN pos): m/z = 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 221: Diastereoisómero 2; 3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

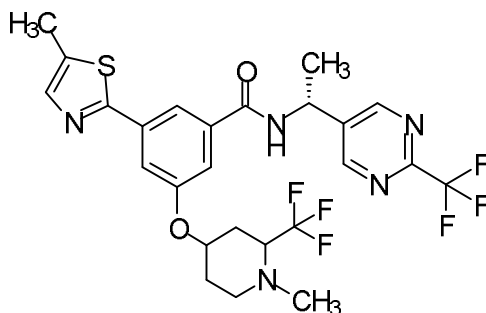
La purificación por CFS quiral (Procedimiento 6) sobre 56 mg de la mezcla del diastereómero 1 (Ejemplo 220) y el diastereómero 2 (Ejemplo 221) dio 20,1 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 6): 95,1 % de e.e., Tr = 2,19 min.

RMN ¹H (250 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,01 (s, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 5,34 (q, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,67 – 2,29 (m, 9H), 2,06 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 5H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,15 min, MS (IEN pos): m/z = 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 222 (Isómero cis 1) y **ejemplo 223** (Isómero cis 2): 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-metil-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, formada en forma de una mezcla de isómeros cis



El producto intermedio 67 (50 mg, 0,09 mmol), solución de formaldehído en agua al 37 % (33 µl, 0,45 mmol) y ácido acético (5 µl) se combinaron en metanol (3 ml) y se agregó STAB (57 mg, 0,27 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró una conversión incompleta. La mezcla de reacción se trató nuevamente con solución de formaldehído en agua al 37 % (33 µl, 0,45 mmol) y STAB (57 mg, 0,27 mmol) y se agitó durante otras

1 h. La reacción requirió cinco tratamientos adicionales para completar la reacción. La mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida, el residuo resultante se recogió en solución de NaHCO₃ saturado (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró a presión reducida y se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 46,6 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,39 (dq, J = 9,9, 4,8, 4,2 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,31 min, MS (IEN pos): m/z = 574,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 222: Isómero cis 1; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-metil-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 7) sobre 43,9 mg de la mezcla del isómero cis 1 (Ejemplo 222) y el isómero cis 2 (Ejemplo 223) dio 11,7 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 7): 98,2 % de e.e., Tr = 1,51 min

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,56 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,26 min, MS (IEN pos): m/z = 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 223: Isómero cis 2; 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-metil-2-(trifluorometil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

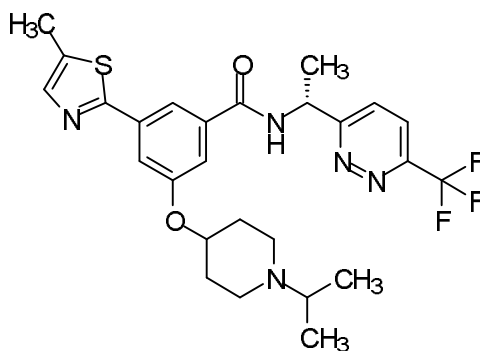
La purificación por CFS quiral (Procedimiento 7) sobre 43,9 mg de la mezcla del isómero cis 1 (Ejemplo 222) y el isómero cis 2 (Ejemplo 223) dio 9,5 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 7): 98,6 % de e.e., Tr = 1,76 min

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,80 (p, J = 12,4 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,27 min, MS (IEN pos): m/z = 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 224: 3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida



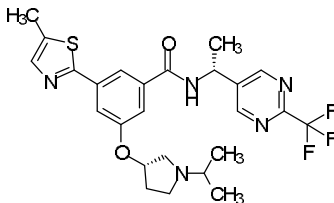
El ejemplo 201 (50 mg, 0,1 mmol) en DCE (1 ml), acetona (1 ml) y ácido acético (50 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó STAB (65 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se trató nuevamente con acetona (1 ml) y STAB (65 mg, 0,3 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se trató nuevamente con acetona (3 ml) y STAB (130 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto se secó por congelamiento a partir de acetonitrilo/agua para dar 48,0 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 1H), 7,74 (d, J = 8,7, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,5, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,2, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,6, 1H), 5,64 – 5,55 (m, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 3H), 2,53 (d, J = 1,1, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0, 3H), 1,07 (d, J = 6,5, 6H).

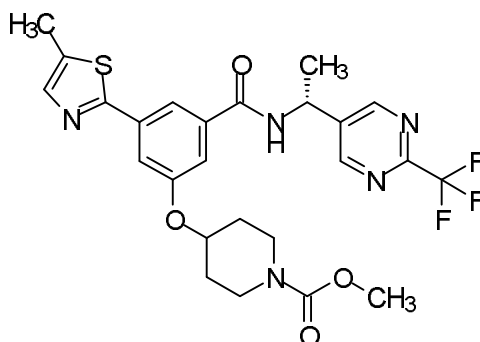
CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,22 min, MS (IEN pos): m/z = 534,2 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 224, se preparó el siguiente ejemplo usando STAB y los

materiales de partida cetona y amina apropiados.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
225		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de metilo	RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,03 – 4,90 (m, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 4H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 3,6 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,35 min, MS (IEN pos): m/z = 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 226: 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de metilo



5

A una solución del ejemplo 138 (60 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó carbonocloridato de metilo (0,028 ml, 0,37 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada, eluyendo con heptano–EtOAc). El material purificado se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 53 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

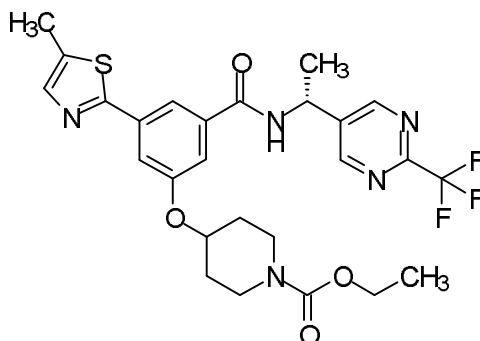
10

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,62 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 5H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

15

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,53, MS (IEN pos) m/z = 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 227: 4-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de etilo



20

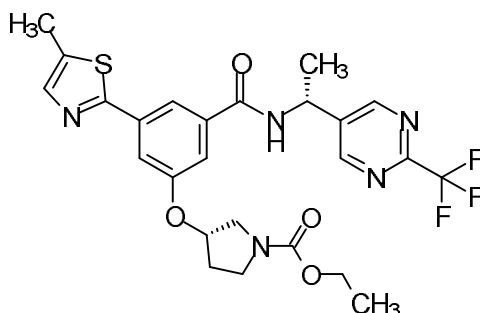
A una solución del ejemplo 138 (60 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó carbonocloridato de etilo (0,035 ml, 0,37 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se

concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada, eluyendo con heptano-EtOAc). El material purificado se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 53 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,70, MS (IEN pos) m/z = 564 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo 228:** (3S)-3-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de etilo

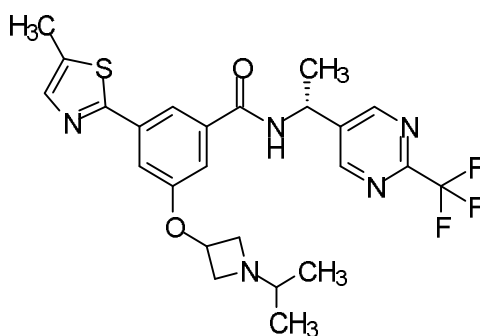


A una solución del ejemplo 203 (40 mg, 0,08 mmol) y DIPEA (73 µl, 0,42 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó carbonocloridato de etilo (24 µl, 0,25 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada, eluyendo con heptano-EtOAc, 3:2 a 0:1). El material purificado se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 32,5 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

- 20 RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,44 – 5,25 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (m, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,52 min, MS (IEN pos): m/z = 550,15 (M+H)⁺.

- 25 **Ejemplo 229:** 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-([1-(propan-2-il)azetidín-3-il]oxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidín-5-il]etil)benzamida



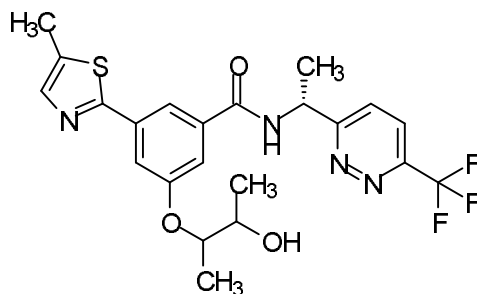
Una solución del producto intermedio 35 (20 mg, 0,043 mmol), 2-bromopropano (6,1 µl, 0,065 mmol) y carbonato de potasio (11,9 mg, 0,086 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se calentó en el microondas a 60 °C durante 10 minutos, luego a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se trató nuevamente con un exceso de 2-bromopropano (~50 µl) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CCF preparativa, eluyendo con NH₃ 1 % en MeOH en DCM 5 %. El material luego se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 12,9 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,02 – 4,89 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,34 min, MS (IEN pos): m/z = 506,1 (M+H)⁺.

El producto intermedio 93 se formó en forma de una mezcla de isómeros *cis*. La purificación por CFS quiral

(Procedimiento 10) dio el **ejemplo 230** (Isómero cis 1) y el **ejemplo 231** (Isómero cis 2).



Ejemplo 230: Isómero cis 1; 3-[-(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

5 La purificación por CFS quiral (Procedimiento 10) sobre 243 mg del producto intermedio 93 dio 45,8 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 10): 100 % de e.e., Tr = 1,59 min

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,27 (d, J = 7,0, 1H), 8,24 (d, J = 8,8, 1H), 8,03 (d, J = 8,8, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 5,54 – 5,41 (m, 1H), 4,85 (d, J = 4,7, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,2, 3H), 1,21 (d, J = 6,2, 3H), 1,12 (d, J = 6,4, 3H).

10 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,11 min, MS (IEN pos): m/z = 481,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 231: Isómero cis 2; 3-[-(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida

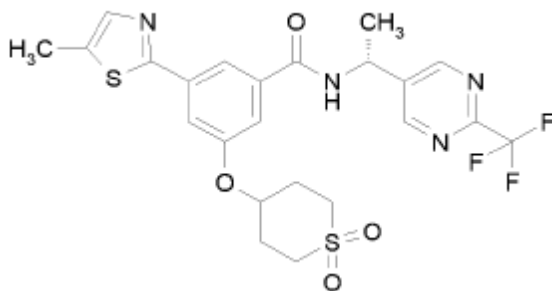
La purificación por CFS quiral (Procedimiento 10) sobre 243 mg del producto intermedio 93 dio 43,8 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

15 Análisis por CFS quiral (Procedimiento 10): 100 % de e.e., Tr = 2,51 min

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,27 (d, J = 7,0, 1H), 8,24 (d, J = 8,8, 1H), 8,03 (d, J = 8,8, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 4,84 (d, J = 4,8, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,2, 3H), 1,22 (d, J = 6,2, 3H), 1,11 (d, J = 6,4, 3H).

20 CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,10 min, MS (IEN pos): m/z = 481,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 232: 3-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



Una mezcla del producto intermedio 5AZ (158 mg, 430 μmol), el producto intermedio VI (103 mg, 451 μmol), HATU (229 mg, 602 μmol) y DIPEA (300 μl, 1,7 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el material restante se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1) para dar 90 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM (procedimiento 1): tr: 1,14 min, MS ES⁺ m/z = 541 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,25 (d, 4 H) 3,08 - 3,32 (m, 4 H) 4,93 (s. a., 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 9,05 - 9,25 (m, 3 H).

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 232 se prepararon los siguientes derivados:

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
233		3-[(1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-2H-pirán-4-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,24 (m, 4 H) 3,10 - 3,31 (m, 4 H) 4,92 (t, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,53 - 7,74 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H). CLEM (procedimiento 1): Tr = 1,16 min, MS ES+ m/z = 540 (M+H) ⁺ .
234		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 1,91 - 2,08 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,85 (m, 2 H) 4,67 - 4,81 (m, 1 H) 5,12 - 5,31 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 8,44 - 8,59 (m, 2 H) 9,02 - 9,14 (m, 1 H).
235		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-5-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ [ppm] 1,38 (t, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,96 (dd, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 4,66 - 4,81 (m, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,97 (t, 1 H).
236		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,64 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 3 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,76 - 3,91 (m, 3 H) 4,76 (s, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,45 - 8,60 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
237		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,64 (s, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 (m, 3 H) 2,13 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,43 - 3,60 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 3 H) 4,73 (m, 3 H) 7,48 - 7,64 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,38 (s, 1 H).
238		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,42 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,52 - 1,71 (m, 5 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,72 - 3,95 (m, 3 H) 4,69 - 4,84 (m, 1 H) 5,29 (s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
239		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 2): tr: 1,42 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 2,43 (dt, 2 H) 2,62 - 2,75 (m, 1 H) 3,51 - 3,71 (m, 2 H) 3,73 - 3,90 (m, 3 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,07 - 9,20 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
240		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,04 min, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,71 - 4,00 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 (t, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
241		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,14 min, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,16 - 2,32 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,14 - 5,29 (m, 2 H) 7,44 - 7,57 (m, 1 H) 7,68 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,10 (d, 1 H).
242		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,28 min, MS ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,22 (m, 3 H).
243		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,79 - 2,07 (m, 3 H) 2,09 - 2,31 (m, 3 H) 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,69 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,46 - 7,64 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
244		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,84 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,31 (m, 3 H) 2,39 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,72 - 3,98 (m, 5 H) 5,13 - 5,30 (m, 2 H) 7,53 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).
245		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,81 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,35 (m, 3 H) 2,44 (dt, 2 H) 3,72 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,21 (m, 3 H).
246		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,12 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,90 - 2,07 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (d, 1 H) 3,70 - 3,99 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 9,13 (d, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
247		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,21 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,71 - 4,00 (m, 4 H) 5,15 - 5,32 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).
248		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,34 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
249		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,04 min, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (t, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
250		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,13 min, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 2,02 (m, 1 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,82 - 2,99 (m, 2 H) 3,70 - 4,00 (m, 4 H) 5,13 - 5,31 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,45 - 8,61 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).
251		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,28 min, MS ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,89 - 2,09 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,90 (q, 2 H) 3,69 - 3,99 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
252		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,84 - 2,08 (m, 3 H) 2,09 - 2,34 (m, 3 H) 2,44 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
253		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,83 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,31 (m, 3 H) 2,39 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,73 - 3,97 (m, 5 H) 5,13 - 5,31 (m, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 8,43 - 8,62 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
254		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,79 - 2,06 (m, 3 H) 2,08 - 2,36 (m, 3 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 3,66 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,08 - 9,22 (m, 3 H).
255		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,12 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 - 3,98 (m, 4 H) 5,13 - 5,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
256		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,21 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,54 (d, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 - 3,99 (m, 4 H) 5,15 - 5,31 (m, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
257		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,34 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,16 - 5,24 (m, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,43 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,07 - 9,24 (m, 3 H).
258		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,10 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,68 (m, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,37 (t, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
259		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,55 (d, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 1,95 - 2,11 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 5,23 (t, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).
260		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,32 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (dd, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,44 - 7,55 (dt, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,21 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
261		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,22 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,76 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,22 (m, 4 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,90 (m, 3 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
262		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 1,84 - 2,21 (m, 5 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,62 - 2,73 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,90 (m, 3 H) 3,95 - 4,14 (m, 2 H) 5,16 - 5,30 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,44 - 8,61 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).
263		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,43 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 - 2,21 (m, 5 H) 2,43 (m, 2 H) 2,61 - 2,75 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 3 H) 3,96 - 4,13 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 9,06 - 9,21 (m, 3 H).
264		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,78 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 3,27 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 5,37 (t, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
265		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,63 - 1,79 (m, 1 H) 1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,59 - 2,79 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,24 (m, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,42 - 8,60 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).
266		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,38 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,71 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,68 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,61 - 3,71 (m, 1 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,96 - 4,15 (m, 2 H) 5,30 (t, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,21 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
267		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,97 - 4,13 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
268		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,20 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,55 (d, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,43 - 8,61 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
269		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,34 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,85 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,07 - 9,20 (m, 3 H).
270		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,24 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,45 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
271		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,32 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,79 - 1,94 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,38 - 2,46 (m, 2 H) 2,46 - 2,48 (s, 3 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 4,01 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (t, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,46 - 8,58 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).
272		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,44 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 2,07 (m, 5 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,08 - 9,19 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
273		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,19 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,30 - 1,37 (m, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 2,10 (m, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
274		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,27 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,30 - 1,38 (m, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).
275		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,40 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,68 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 4,01 - 4,13 (m, 2 H) 4,19 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,08 - 9,19 (m, 3 H).
276		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,10 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,81 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H) 2,84 - 2,98 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
277		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,55 (d, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 1,99 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 - 4,14 (m, 2 H) 5,23 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,07 (d, 1 H).
278		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,32 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,72 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,21 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
279		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,90 (m, 2 H) 4,02 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
280		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,64 - 1,82 (m, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,76 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,81 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,24 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,07 (d, 1 H).
281		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,38 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,27 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,18 (m, 3 H).
282		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,44 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
283		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,20 min, MS ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,55 (d, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).
284		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,34 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,07 - 9,22 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
285		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,24 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,90 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,69 (m, 1 H) 3,80 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
286		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,32 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,90 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,69 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 3,97 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,10 (d, J = 7,35 Hz, 1 H).
287		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,44 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 3 H) 2,00 (m, 2 H) 2,14 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 2 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 5,19 - 5,37 (m, 1 H) 7,44 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,23 (m, 3 H).
288		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,19 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 4,08 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
289		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,28 min, MS ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,54 (d, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).
290		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,40 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,04 - 9,22 (m, 3 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
291		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,20 min, MS ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,13 - 5,37 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (d, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,05 - 9,25 (m, 3 H).
292		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,29 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,57 - 1,78 (m, 4 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,61 - 2,79 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 3,94 - 4,19 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,11 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
293		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,35 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (m, 4 H) 1,95 - 2,15 (m, 1 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,50 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,91 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
294		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,93 - 2,10 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,13 - 5,28 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,48 - 7,62 (m, 2 H) 7,70 (d, 1 H) 7,94 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
295		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,35 min, MS ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,82 - 2,06 (m, 3 H) 2,07 - 2,31 (m, 3 H) 2,43 (m, 2 H) 3,70 - 3,99 (m, 5 H) 5,22 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 - 8,14 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
296		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,29 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,65 (m, 4 H) 1,91 - 2,12 (m, 1 H) 2,61 - 2,78 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 3,94 - 4,17 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
297		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (m, 4 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,09 (m, 2 H) 2,10 - 2,23 (m, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,61 - 2,78 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 3 H) 3,94 - 4,15 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,93 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
298		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,35 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (m, 4 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,60 - 2,76 (m, 1 H) 3,20 - 3,31 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,93 - 4,16 (m, 2 H) 5,37 - 5,57 (m, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,93 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,18 - 9,36 (m, 1 H).
299		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,37 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,28 (d, 1 H).
300		3-(5-ciclobutil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,41 min, MS ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 3 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,90 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,93 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
301		3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,37 min, MS ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,77 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 3,20 - 3,32 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,92 - 8,11 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,28 (d, 1 H).
302		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,30 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,80 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 5,37 - 5,59 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
303		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 574 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,55 - 2,66 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 4,52 - 4,67 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,90 (t, 1 H) 9,05 - 9,21 (m, 3 H).
304		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 0,97 min, MS ES+ m/z = 556 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (m, 5 H) 1,84 - 2,10 (m, 2 H) 2,62 - 3,01 (m, 4 H) 4,42 - 4,73 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 5,85 - 6,42 (m, 1 H) 7,42 - 7,70 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 9,12 (m, 3 H).
305		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 0,77 min, MS ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,58 (d, 3 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,70 - 2,89 (m, 4 H) 3,33 (s, 2 H) 4,50 - 4,67 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,69 (m, 5 H) 7,92 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
306		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 0,84 min, MS ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,69 (s. a., 2 H) 1,94 (s. a., 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,68 - 2,86 (m, 4 H) 3,21 - 3,46 (m, 2 H) 4,48 - 4,66 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,91 (t, 1 H) 8,44 - 8,60 (m, 2 H) 9,10 (d, 1 H).
307		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	CLEM (procedimiento 2): tr: 1,09 min, MS ES+ m/z = 488 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,68 (m, 2 H) 1,88 - 2,04 (m, 2 H) 2,55 - 2,64 (s, 3 H) 2,69 - 2,85 (m, 4 H) 3,33 (s, 2 H) 4,56 (m, 1 H) 4,73 (d, 2 H) 6,14 (m, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 4 H) 7,64 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H).
308		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 0,98 min, MS ES+ m/z = 556 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,61 (m, 5 H) 1,86 - 2,18 (m, 2 H) 2,61 - 3,05 (m, 4 H) 4,35 - 4,80 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 5,85 - 6,45 (m, 1 H) 7,44 - 7,71 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 9,03 - 9,27 (m, 3 H).
309		3-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 0,78 min, MS ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,54 (d, 3 H) 1,67 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,69 - 2,84 (m, 4 H) 3,33 (s. a., 2 H) 4,50 - 4,65 (m, 1 H) 5,09 - 5,24 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 8,71 (s, 2 H) 9,05 (d, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
310		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,39 min, MS ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 1,69 (s. a., 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,62 (s. a., 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 4,51 - 4,70 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,90 (t, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 3 H).
311		N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,15 min, MS ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,58 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,95 (s. a., 2 H) 2,55 - 2,68 (m, 5 H) 2,85 (m, 2 H) 3,10 - 3,28 (m, 2 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,45 - 7,69 (m, 5 H) 7,93 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
312		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,35 min, MS ES+ m/z = 574 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,65 (m, 5 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 2,62 (s. a., 2 H) 2,86 (s. a., 2 H) 3,21 (m, 2 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 8,04 (d, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
313		N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 1,94 (s. a., 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,56 - 2,70 (m, 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 3,20 (q, 2 H) 4,50 - 4,66 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).
314		N-[(6-metilpiridazin-3-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 506 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,58 - 1,77 (m, 2 H) 1,88 - 2,07 (m, 2 H) 2,56 - 2,70 (m, 5 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,29 (m, 2 H) 4,51 - 4,65 (m, 1 H) 4,73 (d, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 4 H) 7,64 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H).
315		N-[(1R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]oxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,17 min, MS ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,68 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,55 - 2,70 (m, 5 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 4,59 (s. a., 1 H) 5,16 (m, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 8,71 (s, 2 H) 9,05 (d, 1 H).
316		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,97 - 2,14 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,81 (td, 2 H) 4,06 (dd, 2 H) 5,36 (m, 1 H) 7,42 - 7,69 (m, 4 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).

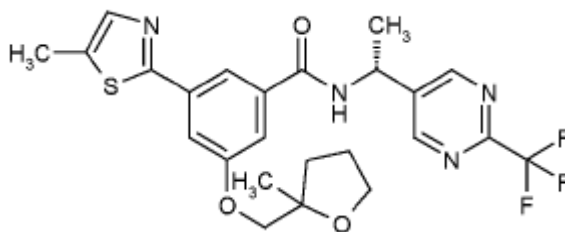
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
317		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,59 (d, <i>J</i> = 7,07 Hz, 3 H) 1,91 - 2,08 (m, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 1 H) 2,56 - 2,63 (s, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,22 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 4 H) 7,91 - 8,07 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).
318		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 499 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,18 - 2,32 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H) 7,90 - 8,09 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,31 (d, 1 H).
319		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,15 min, MS ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,91 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,70 - 3,97 (m, 4 H) 5,13 - 5,30 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 2 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
320		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,26 min, MS ES+ m/z = 499 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,89 - 2,10 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 3,69 - 3,99 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,58 (dt, 2 H) 7,90 - 8,12 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,31 (d, 1 H).
321		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,16 min, MS ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,94 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,33 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,12 - 5,29 (m, 2 H) 7,56 (dt, 2 H) 7,91 - 8,04 (m, 2 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
322		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,93 - 2,12 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,71 - 3,98 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,48 - 7,66 (m, 4 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).
323		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 513 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ [ppm] 1,69 (m, 4 H) 1,98 - 2,17 (m, 1 H) 2,59 - 2,78 (m, 1 H) 3,59 - 3,79 (m, 2 H) 3,80 - 4,03 (m, 4 H) 5,43 - 5,63 (m, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,47 (dd, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
324		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(5-metilpirazin-2-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,21 min, MS ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,62 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 3,76 - 3,93 (m, 2 H) 4,77 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 7,88 - 8,06 (m, 2 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,11 (d, 1 H).
325		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,59 (m, 5 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,52 (m, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 4,73 - 4,85 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,51 - 7,65 (m, 4 H) 7,90 - 8,07 (m, 2 H) 9,16 (d, 1 H).
326		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,31 min, MS ES+ m/z = 513 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,65 (m, 5 H) 1,99 (m, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 4,69 - 4,85 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 2 H) 7,90 - 8,10 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,30 (d, 1 H).
327		3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,39 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 4,33 (d, 2 H) 4,54 (d, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).
328		3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM (procedimiento 1): tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 481 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 1,23 (s, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 3,84 (s, 2 H) 4,70 (s, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).

Ejemplo 329: 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros



- 5 El Ejemplo 329 (69 mg) se preparó a partir del producto intermedio 5BX análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 232.
CLEM (procedimiento 1): tr: 1,30 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H)⁺.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,24 - 1,32 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,74 (m, 1 H) 1,93 (m, 3 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,06 - 9,23 (m, 3 H).
- 10 El Ejemplo 329 (54,5 mg, 108 μmol) se separó en dos diastereoisómeros por CLAR quiral preparativa (procedimiento A, 54,5 mg en 2,5 ml etanol) para dar el ejemplo 330 (Diastereoisómero 1, 16 mg, tr: 5,6-7,4 min) y el ejemplo 331 (Diastereoisómero 2, 16 mg, tr: 8,0-10,1 min).

Ejemplo 330 Diastereoisómero 1; 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento A, tr: 2,61 min

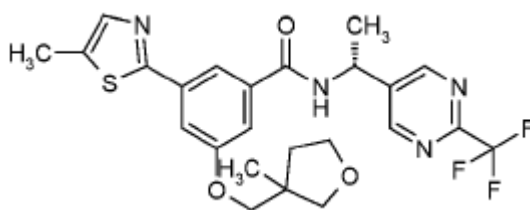
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,28 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) (m, 3 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 3,95 (d, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,23 (m, 3 H).

Ejemplo 331 Diastereoisómero 2; 3-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento A, tr: 3,16 min

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,28 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 1,93 (m, 3 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H).

Ejemplo 332 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros



El Ejemplo 332 (1070 mg) se preparó a partir del producto intermedio 5BY análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 232.

CLEM (procedimiento 1): tr: 1,32 min, MS ES+ m/z = 507 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 4 H) 1,93 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,47 - 7,71 (m, 3 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,25 (m, 3 H).

El Ejemplo 332 (1000 mg, 1,97 mmol) se separó en dos diastereoisómeros por CLAR quiral preparativa (procedimiento B, 1000 mg en 7 ml de DCM/ metanol (1:1)) para dar el ejemplo 333 (Diastereoisómero 1, 294 mg, tr: 6,0-8,0 min) y el ejemplo 334 (Diastereoisómero 2, 276 mg, tr: 9,0-10,0 min).

Ejemplo 333 Diastereoisómero 1; 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento B, tr: 2,89 min

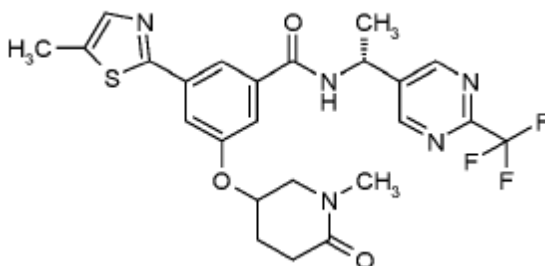
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,61 (m, 4 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,81 (td, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 3 H).

Ejemplo 334 Diastereoisómero 2; 3-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento B, tr: 4,26 min

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,51 - 1,74 (m, 4 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,80 (td, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,06 - 9,25 (m, 3 H).

Ejemplo 335 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros



El Ejemplo 335 (760 mg) se preparó a partir del producto intermedio 5BZ análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 232.

CLEM (procedimiento 1): tr: 1,09 min, MS ES+ m/z = 520 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,18 - 2,43 (m, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 1

H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,20 - 5,36 (m, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,04 - 9,23 (m, 3 H).

El Ejemplo 335 (700 mg, 1,35 mmol) se separó en dos diastereoisómeros por CLAR quiral preparativa (procedimiento E, 700 mg en 6 ml de DCM/metanol (1:1)) para dar el ejemplo 336 (Diastereoisómero 1, 150 mg, tr: 7,00-9,00 min) y el ejemplo 337 (Diastereoisómero 2, 140 mg, tr: 10,00-12,60 min).

- 5 **Ejemplo 336** Diastereoisómero 1; 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento E, tr: 2,11 min

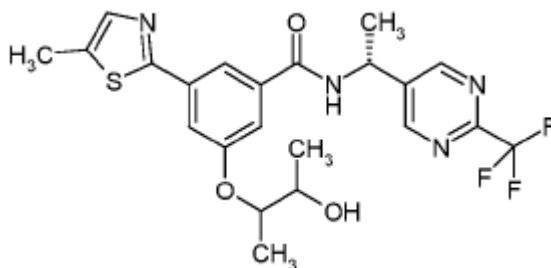
10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 1 H) 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 5,05 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,56 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 9,06 - 9,23 (m, 3 H).

Ejemplo 337 Diastereoisómero 2; 3-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR quiral analítica, procedimiento E, tr: 2,88 min

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,21 - 2,30 (m, 1 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 4,95 - 5,12 (m, 1 H) 5,22 - 5,37 (m, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 3 H).

Ejemplo 338 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de isómeros cis



- 20 El Ejemplo 338 (154 mg) se preparó a partir del producto intermedio 5CB análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 232.

CLEM (procedimiento 1): tr: 1,18 min, MS ES+ m/z = 481 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,11 (d, 3 H) 1,21 (dd, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 3,68 - 3,86 (m, 1 H) 4,34 - 4,48 (m, 1 H) 4,87 (dd, 1 H) 5,20 - 5,38 (m, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 9,06 - 9,22 (m, 3 H).

- 25 El Ejemplo 338 (646 mg, 1,34 mmol) se separó en dos diastereoisómeros por CLAR quiral preparativa (procedimiento D, 646 mg en 5 ml de DCM/ metanol (1:1)) para dar el ejemplo 339 (Isómero cis 1, 197 mg, tr: 9,7-10,8 min) y el ejemplo 340 (Isómero cis 2, 198 mg, tr: 11,7-13,4 min).

Ejemplo 339 Isómero cis 1; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

- 30 CLAR quiral analítica, procedimiento D, tr: 5,73 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,09 - 1,12 (m, 6 H) 1,21 (d, 3 H) 1,61 (d, J = 7,35 Hz, 3 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 4,43 (m, 1 H) 4,86 (d, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 9,05 - 9,22 (m, 3 H).

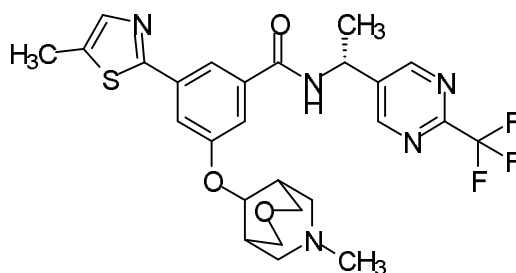
Ejemplo 340 Isómero cis 2; 3-[(3-hidroxibutan-2-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

- 35 CLAR quiral analítica, procedimiento D, tr: 6,97 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 1,09 - 1,14 (m, 3 H) 1,20 (d, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 3,64 - 3,87 (m, 1 H) 4,33 - 4,50 (m, 1 H) 4,87 (d, 1 H) 5,18 - 5,38 (m, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H).

Ejemplo 341

- 40 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros



Una mezcla del producto intermedio 109 (100 mg, 187 μ mol), formaldehído (140 μ l, solución al 37 %, 1,9 mmol), ácido acético (107 μ l, 100 %, 1,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 57 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM (procedimiento 1): tr: 0,92 min, MS ES+ m/z = 548 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 6 H) 1,91 (s. a., 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,16 (s, 6 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 2,71 - 2,86 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,90 - 4,05 (m, 4 H) 4,58 - 4,69 (m, 1 H) 4,71 - 4,85 (m, 1 H) 5,20 - 5,37 (m, 2 H) 7,51 - 7,69 (m, 6 H) 7,94 (s, 2 H) 9,12 (s, 4 H) 9,17 - 9,25 (m, 2 H).

El Ejemplo 341 (281 mg, 0,51 mmol) se separó en dos estereoisómeros mediante CLAR preparativa (procedimiento F, 281 mg en 4 ml DMSO) para dar el ejemplo 342 (estereoisómero 1, 125 mg, tr: 7,0-8,0 min) y el ejemplo 343 (estereoisómero 2, 100 mg, tr: 9,0-11,0 min).

Ejemplo 342 Estereoisómero 1; 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR analítica, procedimiento F, tr: 2,38 min

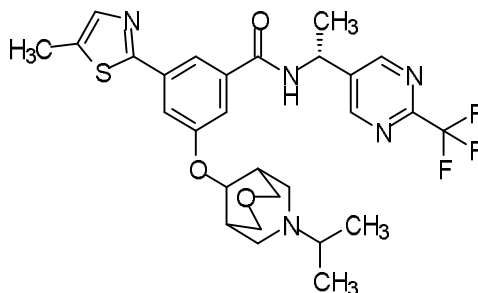
RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,91 (s. a., 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,05 (d, 2 H) 3,65 (d, 2 H) 3,98 (d, 2 H) 4,63 (s. a., 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).

Ejemplo 343 Estereoisómero 2; 3-[(7-metil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

CLAR analítica, procedimiento F, tr: 2,89 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,00 (s. a., 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 2,69 - 2,82 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 3,95 (m, 2 H) 4,77 (s. a., 1 H) 5,21 - 5,38 (m, 1 H) 7,49 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,13 (s, 2 H) 9,17 - 9,26 (m, 1 H).

Ejemplo 344 3-[(7-isopropil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros

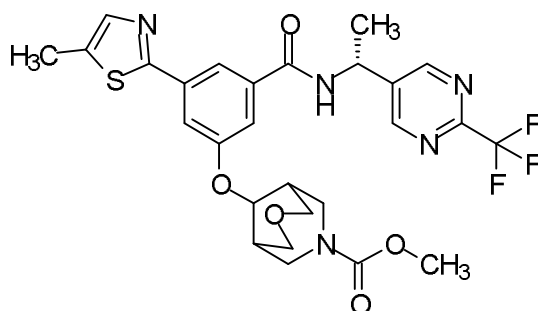


El Ejemplo 344 (66,7 mg) se preparó a partir del producto intermedio 109 (100 mg, 187 μ mol) análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 341.

CLEM (procedimiento 1): tr: 0,95 min, MS ES+ m/z = 576 (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 0,99 (m, 12 H) 1,61 (d, 6 H) 1,92 (s. a., 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 6 H) 2,93 - 3,08 (m, 2 H) 3,62 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 3,91 (m, 4 H) 4,54 - 4,67 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H) 5,29 (m, 2 H) 7,50 - 7,67 (m, 6 H) 7,93 (s, 2 H) 9,12 (s, 4 H) 9,17 - 9,30 (m, 2 H).

Ejemplo 345 9-[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoi]fenoxi]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxilato de metilo, en forma de una mezcla de dos estereoisómeros

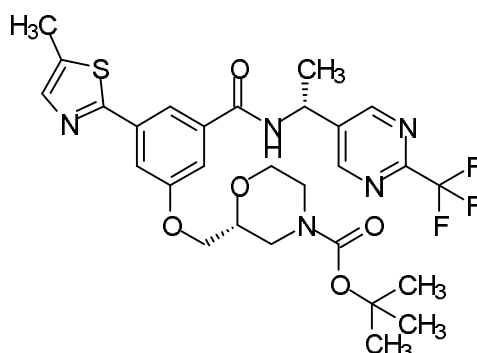


A una mezcla del producto intermedio 109 (100 mg, 187 μmol) y DIPEA (160 μl , 940 μmol) en DCM (4,6 ml) se le agregó carbonocloridato de metilo (43 μl , 560 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó agua y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 75 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título.

CLEM (procedimiento 1): tr: 1,20 min, MS ES+ m/z = 592 (M+H)⁺.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 1,61 (d, 6 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,58 (d, 6 H) 3,64 - 3,81 (m, 4 H) 3,97 (m, 6 H) 4,16 - 4,43 (m, 2 H) 4,84 - 4,99 (m, 2 H) 5,21 - 5,37 (m, 2 H) 7,54 - 7,72 (m, 6 H) 7,95 (d, 2 H).

Ejemplo 346: (2R)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}carbamoil)fenoxi]metil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

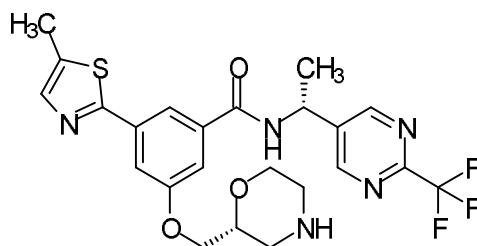


A una solución del producto intermedio 5CE (28,21 g, 45,4 mmol), el producto intermedio VI (11,4 g, 50,0 mmol) y DIPEA (31,6 ml, 181,8 mmol) en acetato de etilo (400 ml) se le agregó T3P (32 ml, 54,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se agregó más producto intermedio VI (1 g, 4,55 mmol), DIPEA (3 ml, 17,7 mmol) y T3P (4 ml, 6,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con EtOAc en heptano 0 - 100 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada) para dar 14,8 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 6,79 (s a, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,15 - 3,76 (m, 6H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,07 - 2,77 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,02 min, MS (IEN pos): m/z = 608 (M+H)⁺.

Ejemplo 347: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida



A una solución del ejemplo 346 (14,7 g, 22,3 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó TFA (17,1 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con hidróxido de sodio 2 M (100 ml), luego solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 10,5 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Una muestra se usó para preparar el ejemplo 348 sin más purificación.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 5,42 – 5,32 (m, 1H), 4,14 – 3,53 (m, 6H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,04 min, MS (IEN pos): *m/z* = 508 (M+H)⁺.

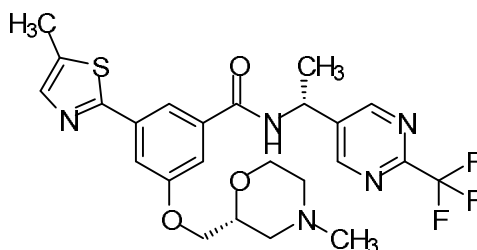
Una alícuota del ejemplo 347 (150 mg) se purificó de nuevo por cromatografía SCX eluyendo con metanol, luego amoníaco en metanol 7 N. Las fracciones relevantes se concentraron a presión reducida, luego se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua para dar 145 mg del compuesto del título para la caracterización y el análisis quiral.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 99,3 % de e.e. Tr = 10,51 min.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,94 – 7,80 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,47 – 5,27 (m, 1H), 4,16 – 3,64 (m, 5H), 3,13 – 2,69 (m, 4H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,16 min, MS (IEN pos): *m/z* = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 348: 3-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



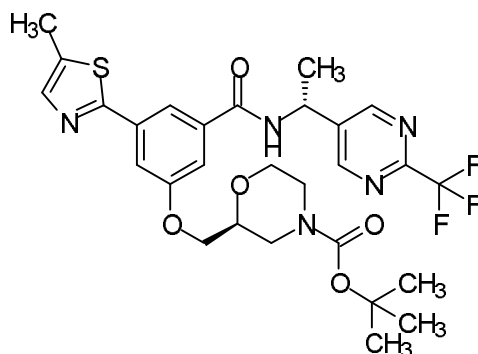
El Ejemplo 347 (10,3 g, 19,3 mmol), formaldehído (7,2 ml, solución en agua 37 %, 96,4 mmol) y ácido acético (1,10 ml) se combinaron en metanol (250 ml) y se agregó STAB (12,3 g, 57,8 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se colocó en solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage IsoleraTM (eluyendo con MeOH en DCM 0-10 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 340 g). Las fracciones relevantes se concentraron, luego se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua para dar 6,75 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 12): 100 % de e.e. Tr = 5,09 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,42 – 5,29 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,15 min, MS (IEN pos) *m/z* = 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 349: (2S)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

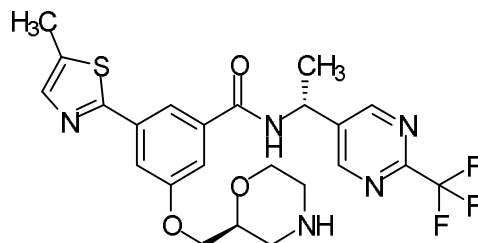


El producto intermedio 5CD (800 mg, 1,84 mmol), el producto intermedio VI (460 mg, 2,02 mmol) y DIPEA (0,96 ml, 5,51 mmol) se combinaron en DCM (7 ml) y se agregó HATU (1050 mg, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con más DCM y los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con MeOH en DCM 0 - 10 % en una columna de KP-SiO₂ preempacutada de 50 g) para dar 1,6 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,45 – 5,30 (m, 1H), 4,21 – 3,49 (m, 10H), 2,51 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 1,32 min, MS (IEN pos) m/z = 608 (M+H)⁺.

Ejemplo 350: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida



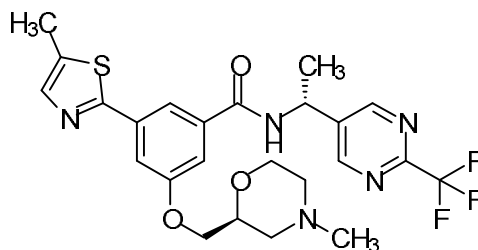
A una solución del ejemplo 349 (1,6 g, 1,98 mmol) en DCM (16 ml) se le agregó TFA (3 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 0,87 g (87 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 100 % de e.e. Tr = 9,04 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ 8,93 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 11,9, 10,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,14 min, MS (IEN pos) m/z = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 351: 3-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida



El Ejemplo 350 (238 mg, 0,47 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37 %, 0,07 ml, 0,94 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,47 mmol) en DCE (3 ml) se agitaron durante 15 min antes de agregar de STAB (149 mg, 0,70 mmol) en

porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa a pH alto (Procedimiento A) para dar 144 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título, que se secó por congelamiento para dar un polvo de color blanco.

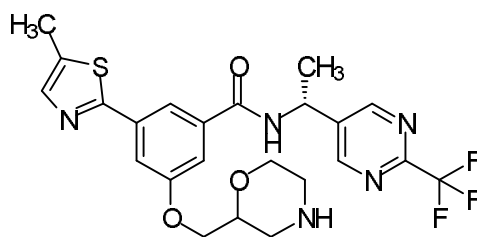
Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 12): 92,4 % de e.e. Tr = 4,5 min.

RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,43 – 5,30 (m, 1H), 4,17 – 3,90 (m, 4H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 3,10 – 2,75 (m, 4H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,06 min, MS (IEN pos) 522 (M+H)⁺.

El Ejemplo 347 y el ejemplo 350 también pueden prepararse en forma de una mezcla de diastereoisómeros (Ejemplo 352) y luego separarse mediante purificación quiral CLAR (Procedimiento 11).

Ejemplo 352: 3-(5-metil-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, formada en forma de una mezcla del **ejemplo 347** (Diastereoisómero 1) y el **ejemplo 350** (Diastereoisómero 2)



A una solución del producto intermedio 114 (197 mg, 0,30 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,5 ml, 6,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 177,0 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título como una espuma.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,91 – 8,87 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,96 – 3,80 (m, 2H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,44 – 2,40 (m, 3H), 1,66 – 1,62 (m, 3H).

CL-EM (Procedimiento A) Tr = 0,98 min, MS (IEN pos): m/z = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 347: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida

La purificación quiral CLAR (Procedimiento 11) se llevó a cabo sobre 60 mg de la mezcla de diastereoisómeros del ejemplo 352 para dar 22 mg del compuesto del título.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 95,4 % de e.e. Tr = 10,81 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,85 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 3H), 3,96 – 3,91 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,08 min, MS (IEN pos): m/z = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 350: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida

La purificación quiral CLAR (Procedimiento 11) se llevó a cabo sobre 60 mg de la mezcla de diastereoisómeros del ejemplo 352 para dar 13,8 mg del compuesto del título.

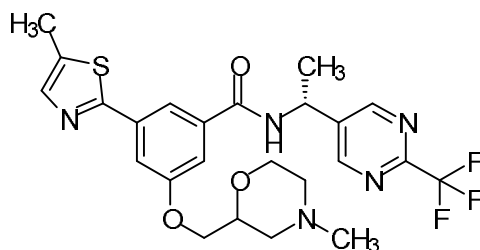
Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 100 % de e.e. Tr = 9,39 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,30 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 4H), 4,00 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 11,9, 10,5 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,08 min, MS (IEN pos): m/z = 508 (M+H)⁺.

El Ejemplo 348 y el ejemplo 351 también pueden prepararse en forma de una mezcla de diastereoisómeros (Ejemplo 353) y luego separarse mediante purificación quiral CLAR (Procedimiento 12).

Ejemplo 353: 3-[4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, formada en forma de una mezcla del **ejemplo 348** (Diastereoisómero 2) y el **ejemplo 351** (Diastereoisómero 1)



La mezcla del ejemplo 347 y el ejemplo 350 (94,4 mg, 0,19 mmol), formaldehído (solución en agua 37 %, 70 μ l, 0,93 mmol) y ácido acético (100 μ l) se combinó en metanol (2 ml) y se agregó STAB (118 mg, 0,56 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se colocó en solución saturada de NaHCO_3 (5 ml), luego se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto se secó por congelamiento a partir de acetonitrilo / agua para dar 78,7 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,17 min, MS (IEN pos): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 348: 3-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

La purificación quiral CLAR (Procedimiento 12) se llevó a cabo sobre 52,4 mg de la mezcla de diastereoisómeros del ejemplo 353 para dar 22,9 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 96,4 % de e.e. Tr = 5,15 min.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,11 min, MS (IEN pos): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 351: 3-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

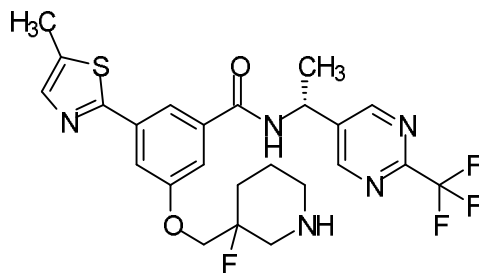
La purificación quiral CLAR (Procedimiento 12) se llevó a cabo sobre 52,4 mg de la mezcla de diastereoisómeros del ejemplo 353 para dar 21,6 mg (41 % de rendimiento) del compuesto del título.

Análisis por CLAR quiral (Procedimiento 11): 100 % de e.e. Tr = 4,58 min.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,81 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,31 min, MS (IEN pos): m/z = 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

El producto intermedio 132 se formó como una mezcla de dos diastereoisómeros. La purificación por CFS quiral (Procedimiento 13) dio el diastereoisómero 1 (Ejemplo 354) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 355).



Ejemplo 354: Diastereoisómero 1; 3-(fluoropiperidin-3-il)metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 13) sobre 55,2 mg del producto intermedio 132 seguida por purificación en cartucho SCX-2 dio 14 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 13): 100 % de e.e. Tr = 2,17 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 – 3,99 (m, 2H), 3,43 – 3,22 (m, 1H), 3,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 29,1, 13,9 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67 – 1,60 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,14 min, MS (IEN pos): m/z = 524,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 355: Diastereoisómero 2; 3-(fluoropiperidin-3-il)metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

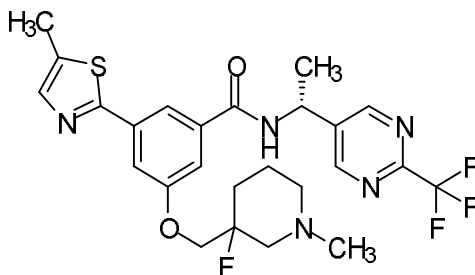
La purificación por CFS quiral (Procedimiento 13) sobre 55,2 mg del producto intermedio 132 seguida por purificación en cartucho SCX-2 dio 15 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 13): 98,2 % de e.e. Tr = 3,26 min.

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,38 – 3,19 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 29,9, 13,7 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 – 1,55 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,12 min, MS (IEN pos): m/z = 524,4 (M+H)⁺.

El producto intermedio 147 se formó en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros. La purificación por CFS quiral (Procedimiento 14) dio el diastereoisómero 1 (Ejemplo 356) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 357).



Ejemplo 356: Diastereoisómero 1; 3-[[3-fluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 14) sobre 46 mg del producto intermedio 147 dio 11 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 14): 100 % de e.e. Tr = 2,56 min.

RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄): δ [ppm] 9,02 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 2,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 26,8, 12,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,63 (m, 1H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,18 min, MS (IEN pos): m/z = 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 357: Diastereoisómero 2; 3-[[3-fluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 14) sobre 46 mg del producto intermedio 147 seguida por purificación en cartucho SCX-2 dio 10 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 14): 97,6 % de e.e. Tr = 3,06 min.

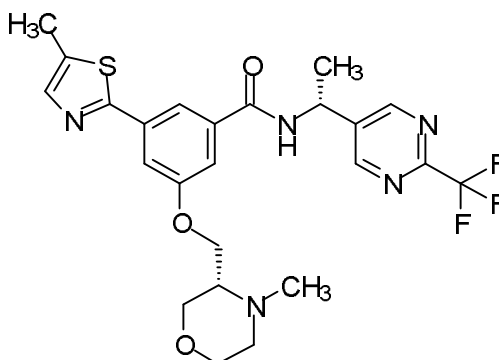
RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄): δ [ppm] 9,02 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 5,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,06 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,61 – 2,47 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 5H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,15 min, MS (IEN pos): m/z = 538,4 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 346, se prepararon los siguientes ejemplos usando TFA y los materiales de partida amina protegida con N-Boc correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
358		3-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,49 (d, J = 23,7 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,26 min, MS (IEN pos): m/z = 496 (M+H) ⁺ .
359		3-[(4,4-difluoropiperidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,89 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,26 min, MS (IEN pos) m/z = 542 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 360: 3-[[3-(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



5

A una solución en agitación del producto intermedio 28CM (129 mg, 0,37 mmol), el producto intermedio VI (92,7 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (128,98 µl, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente se le agregó HATU (211,17 mg, 0,56 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material se disolvió en MeCN, agua y DMSO y se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A). Las fracciones puras se evaporaron antes de secarse por congelamiento para dar 107 mg (54,9 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido floculento blanco.

10

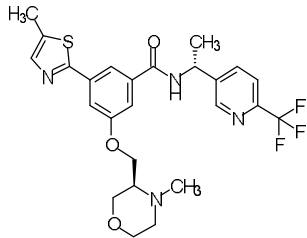
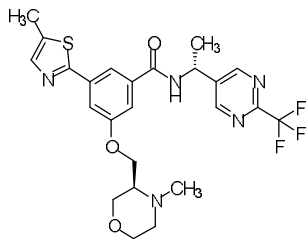
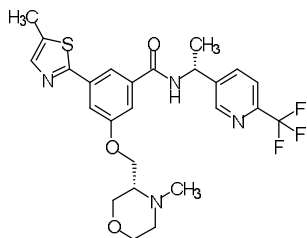
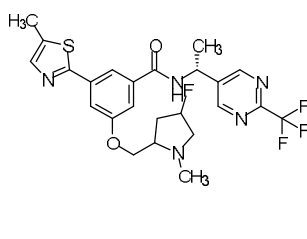
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

15

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,09 min, MS (IEN pos): m/z = 522,1 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 360, se prepararon los siguientes ejemplos usando HATU y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

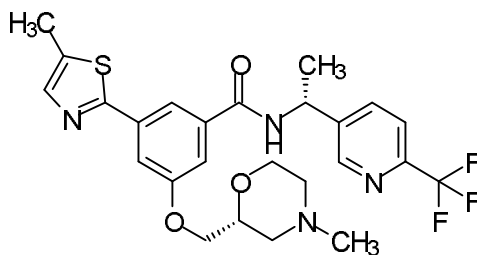
20

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
361		3-([(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 – 2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) 2,20 min, MS (IEN pos): m/z = 521,1 (M+H)⁺.
362		3-([(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,06 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,41 – 2,37 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,07 min, MS (IEN pos): m/z = 522,0 (M+H)⁺.
363		3-([(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,10 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (td, J = 11,3, 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 11,8, 2,6 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 – 2,39 (m, 4H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,32 min, MS (IEN pos): 521 (M+H)⁺.
364		3-([4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de estereoisómeros	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 54,2, 4,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 17,3, 12,5 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,60 – 2,37 (m, 8H), 2,09 (ddd, J = 30,6, 15,2, 6,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,13 min, MS (IEN pos): m/z = 524 (M+H)⁺.

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
365		3-[[4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de estereoisómeros	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 54,0, 4,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,4, 5,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 18,1, 11,8 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,63 – 2,37 (m, 8H), 2,09 (ddd, J = 30,4, 14,9, 6,6 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,22 min, MS (IEN pos): m/z = 523 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 366: 3-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida



5

A una solución del producto intermedio 138 (82 mg, 0,16 mmol) en metanol (2 ml) se le agregó formaldehído (solución acuosa al 37 %, 0,02 ml, 0,32 mmol) y ácido acético (0,009 ml, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX (lavando con metanol, eluyendo con amoníaco en metanol 7 N) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con agua, se filtró y se secó en un horno de alto vacío para dar 37 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido color beige.

10

15

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,64 – 3,45 (m, 1H), 2,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (td, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,18 min, MS (IEN pos): m/z = 521,2 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 366, se prepararon los siguientes ejemplos usando STAB y los materiales de partida amina y aldehído o cetona correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
367		3-[(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,79 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,28 min, MS (IEN pos): m/z = 542,0 (M+H) ⁺ .

20

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
368		3-([(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-([(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,80 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 1,99 min, MS (IEN pos) m/z = 508 (M+H) ⁺ .
369		N-((1R)-1-[6-(difluorometil)piridin-3-il]etil)-3-([(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,73 – 8,65 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,75 – 6,51 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 4H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,01 min, MS (IEN pos): m/z = 503,1 (M+H) ⁺ .
370		3-([(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,56 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,21 min, MS (IEN pos): m/z = 521,1 (M+H) ⁺ .
371		3-([(3-fluoro-1-metilazetidin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,38 (d, J = 22,9 Hz, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,44 min, MS (IEN pos): m/z = 510,00 (M+H) ⁺ .
372		3-([(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-([(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,75 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,00 min, MS (IEN pos): m/z = 508,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
373		3-(((2R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 4,15 (ddd, J = 8,6, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (td, J = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,07 min, MS (IEN pos): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
374		3-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 13,80 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,10 min, MS (IEN pos): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
375		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,94 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 – 2,76 (m, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,28 min, MS (IEN pos): m/z = 536,1 (M+H) ⁺ .
376		3-(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,28 min, MS (IEN pos): m/z = 542,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
377		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 9,20 – 9,06 (m, 3H), 7,94 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dt, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (td, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,29 min, MS (IEN pos): m/z = 536,1 (M+H) ⁺ .
378		3-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (250 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 1H), 2,53 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,75 (m, 4H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,41 min, MS (IEN pos) m/z = 506 (M+H) ⁺ .
379		3-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,41 min, MS (IEN pos) m/z = 506 (M+H) ⁺ .
380		3-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 2H). CLEM (Procedimiento analítico F): Tr = 2,23 min, MS (IEN pos): m/z = 520 (M+H) ⁺ .
381		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2R)-4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,70 (m, 3H), 2,85 (s, 4H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 – 0,99 (m, 7H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,40 min, MS (IEN pos): m/z = 550 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
382		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((2S)-4-(propan-2-il)morfolin-2-il)metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,00 (d, J = 6,5, 6H), 1,62 (d, J = 7,1, 3H), 2,14 (t, J = 10,6, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,58 - 2,68 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 5,26 - 5,35 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,65 (d, J = 1,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J = 7,1, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,23 min, MS (IEN pos): m/z = 550 (M+H) ⁺ .
383		3-[[4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,87 (s, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,32 (dt, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 2,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,46 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 4H), 2,19 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,29 min, MS (IEN pos) m/z = 556 (M+H) ⁺ .

El Ejemplo 383 se formó en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros. La purificación por CFS quiral (Procedimiento 15) dio el diastereoisómero 1 (Ejemplo 384) y el diastereoisómero 2 (Ejemplo 385).

5 Ejemplo 384: Diastereoisómero 1; 3-[[4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 15) sobre 90,3 mg del ejemplo 383 dio 32,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 15): 99,2 % de e.e. Tr = 1,71 min.

10 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 4H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,32 min, MS (IEN pos): m/z = 556 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 385: Diastereoisómero 2; 3-[[4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida

La purificación por CFS quiral (Procedimiento 15) sobre 90,3 mg del ejemplo 383 dio 27 mg del compuesto del título.

Análisis por CFS quiral (Procedimiento 15): 99,9 % de e.e. Tr = 2,06 min.

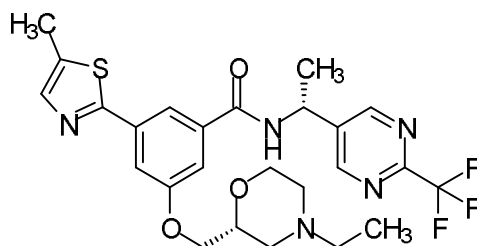
20 RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 4H), 2,26 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,32 min, MS (IEN pos): m/z = 556 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 346, se prepararon los siguientes ejemplos usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
386		3-[(3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,38 (d, J = 22,7 Hz, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 21,7, 9,5 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento A) Tr = 3,49 min, MS (IEN pos): m/z = 509,05 (M+H) ⁺ .
387		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 3,75 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 21,5, 8,7 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,39 min, MS (IEN pos): m/z = 523 (M+H) ⁺ .
388		3-[(3R)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,04 min, MS (IEN pos): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
389		3-[(3S)-4-metilmorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,03 min, MS (IEN pos): m/z = 522 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 390: 3-[(2R)-4-etilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}benzamida

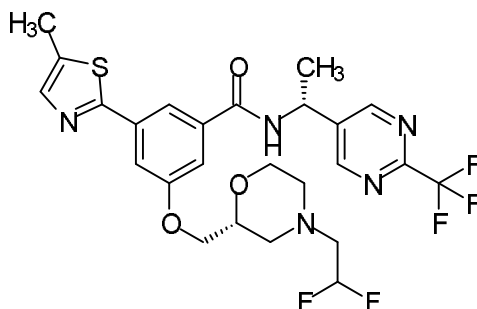


Una solución del ejemplo 347 (80 mg, 0,15 mmol), yodoetano (14,5 μ l, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (31 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó a 80 °C mediante irradiación de microondas durante 20 minutos. La reacción se trató nuevamente con yodoetano (14,5 μ l, 0,18 mmol) y se calentó a 80 °C mediante irradiación de microondas durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) y se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 40,4 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,76 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,17 min, MS (IEN pos): m/z = 536 (M+H) $^+$.

Ejemplo 391: 3-[(2R)-4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metoxi-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

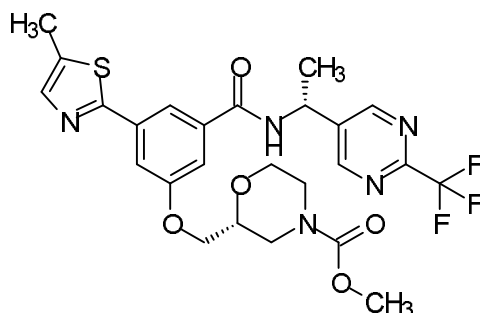


Una mezcla en agitación del ejemplo 347 (100 mg, 0,19 mmol), 1,1-difluoro-2-yodoetano (20 μ l, 0,21 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se calentó a 80 °C mediante irradiación de microondas durante 20 minutos. Se agregó más 1,1-difluoro-2-yodoetano (40 μ l, 0,42 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C mediante irradiación de microondas durante 20 minutos. Se agregó una cantidad adicional de 1,1-difluoro-2-yodoetano (100 μ l, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h mediante irradiación de microondas. Se agregó más 1,1-difluoro-2-yodoetano (100 μ l, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CLAR preparativa (Procedimiento B), luego se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua para dar 64 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 9,8, 5,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,94 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,48 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 2,35 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,24 min, MS (IEN pos): m/z = 572 (M+H) $^+$.

Ejemplo 392: (2R)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de metilo



A una solución del ejemplo 347 (35 mg, 69,0 μ mol) en DCM (1 ml) se le agregó DIPEA (24 μ l, 138 μ mol) y cloroformato de metilo (8,0 μ l, 103 μ mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Las fases en DCM combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage Isolera™ (eluyendo con MeOH en DCM 0 - 20 % en una columna de KP-SiO₂ preempaquetada de 10 g) y el producto se secó por congelamiento a partir de MeCN/agua para dar 31,8 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

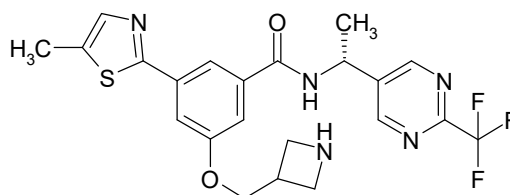
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 4,31 min, MS (IEN pos): m/z = 566 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 392, se preparó el siguiente ejemplo a partir de los materiales de partida amina secundaria y cloroformato correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
393		(2S)-2-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil]fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,61 (d, J = 7,1, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,79 - 3,08 (m, 2H), 3,49 (td, J = 11,6, 2,8, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,73 - 3,83 (m, 2H), 3,88 (d, J = 11,2, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 2H), 5,25 - 5,35 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,93 (t, J = 1,3, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J = 7,1, 1H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 3,38 min, MS (IEN pos): m/z = 566 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 394: 3-(azetidin-3-ilmetoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida

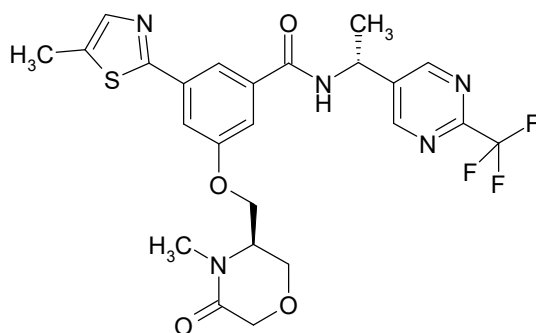


Una mezcla del producto intermedio 148 (90,0 mg, 156 μ mol), TFA (60 μ l, 780 μ mol) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, CLEM, Tr: 0,85 min) para dar 15,0 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3H) 3,10 - 3,21 (m, 1H) 3,63 - 3,78 (m, 2H) 3,93 (s, 2H) 4,27 (d, 2H) 5,19 - 5,39 (m, 1H) 7,49 - 7,70 (m, 3H) 7,88 - 7,99 (m, 1H) 9,12 (s, 2H) 9,20 - 9,33 (m, 1H).

CLEM, procedimiento 1, tr: 0,85 min, MS ES+ m/z = 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 395: 3-[[3-(4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida



Una mezcla del producto intermedio 5CX (417 mg, 1,15 mmol), el producto intermedio VI (367 mg, 1,61 mmol), HATU (1,05 g, 2,76 mmol) y DIPEA (980 μ l, 5,8 mmol) en DMF (52 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de hexano/EE) para dar 313 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,89 (d, 1 H) 3,96 - 4,12 (m, 3 H) 4,22 - 4,41 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,96 (t, 1 H) 9,06 - 9,27 (m, 3 H).

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,15 min, MS ES+ m/z = 536 (M+H) $^+$.

Análogamente al procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 395, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de los materiales de partida respectivos:

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
396		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-oxomorfolin-3-il)metoxi)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 522 (M+H) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,86 (t, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 3 H) 4,17 (d, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
397		3-(((5S)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 522 (M+H) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 4,18 - 4,41 (m, 2 H) 4,79 - 4,97 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
398		3-(((5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 522 (M+H) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 4,19 - 4,40 (m, 2 H) 4,82 - 4,96 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,49 - 7,71 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H)
399		3-(((2R)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il)metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,09 min, MS ES+ m/z = 536 (M+H) $^+$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,35 - 3,39 (m, 1 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 9,12 (s, 3 H)

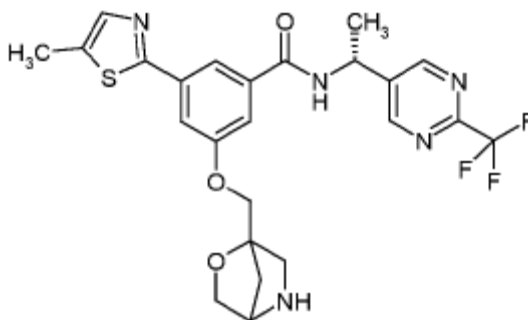
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
400		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(2S)-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,04 min, MS ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 3,31 (s, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 4,15 - 4,28 (m, 2 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,68 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 1 H) 9,12 (s, 3 H)
401		3-[[[(2S)-4-metil-5-oxomorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,09 min, MS ES+ m/z = 536 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,48 (s, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,18 - 4,31 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,65 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,25 (m, 3 H)
402		3-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,11 min, MS ES+ m/z = 536 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 3,97 - 4,12 (m, 3 H) 4,29 (d, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,69 (m, 3 H) 7,96 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H)
403		3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(3S)-5-oxomorfolin-3-il]metoxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,06 min, MS ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,86 (t, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,08 (d, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
404		1-[[3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoyl]fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de <i>terc</i> -butilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	CLEM, procedimiento 1, tr: 1,37 min, MS ES+ m/z = 620 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,41 (d, 9 H) 1,61 (d, 3 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,72 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 1 H) 4,44 (s. a., 3 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 3 H)
405		3-[[5-isopropil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	CLEM, procedimiento 1, tr: 0,94 min, MS ES+ m/z = 562 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,00 (t, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,69 - 1,86 (m, 2 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,13 (d, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 2 H) 3,99 (d, 1 H) 4,27 - 4,46 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,23 (m, 3 H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
406		3-[(5-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	CLEM, procedimiento 1, tr: 0,89 min, MS ES+ m/z = 534 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,74 (d, 1 H) 1,90 (s, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,59 (s, 1 H) 2,97 (d, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 3,67 (dd, 1 H) 4,01 (d, 1 H) 4,28 - 4,49 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 3 H) 7,93 (s, 1 H) 9,06 - 9,24 (m, 1 H)

Ejemplo 407: 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros

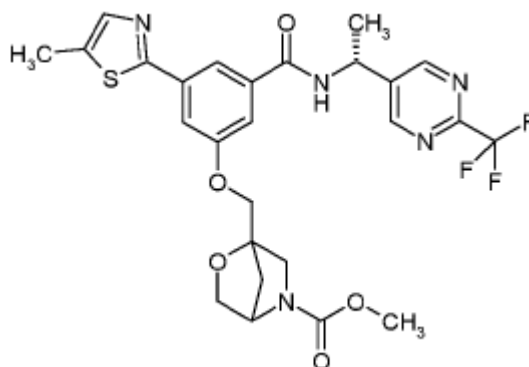


- 5 Una mezcla del ejemplo 404 (610 mg, 984 μmol), TFA (5,0 ml, 65 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a hasta completarse la conversión. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. Se agregó agua, NaHCO₃ acuoso saturado y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1, CLEM, Tr: 0,90 min) para dar 480,0 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 2 H) 3,62 - 3,84 (m, 3 H) 4,36 - 4,53 (m, 2 H) 5,30 (t, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 3 H) 7,93 (t, 1 H) 9,08 - 9,24 (m, 3 H). CLEM, procedimiento 1, tr: 0,88 min, MS ES+ m/z = 520 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 366, se prepararon los siguientes ejemplos usando STAB y los materiales de partida amina y aldehído o cetona correspondientes y se purificó mediante CLAR preparativa (procedimiento 1):

Ej.	Estructura	Nombre	Analítica
408		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(5-propil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)metoxi]-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros	CLEM, procedimiento 1, tr: 0,93 min, MS ES+ m/z = 562 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 0,88 (t, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 2 H) 1,61 (d, 3 H) 1,68 - 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,89 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 3,48 - 3,51 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 1 H) 4,38 (d, 2 H) 5,23 - 5,35 (m, 1 H) 7,52 - 7,68 (m, 3 H) 7,92 (s, 1 H) 9,12 (s, 3 H)

Ejemplo 409: 1-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoi]fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de metilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros

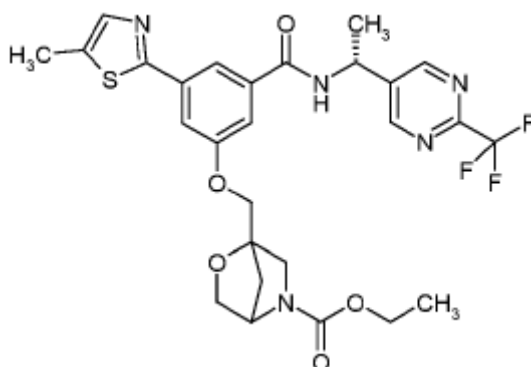


A una mezcla del ejemplo 407 (105 mg, 202 μ mol), DIPEA (180 μ l, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó carbonocloridato de metilo (47 μ l, 610 μ mol) y la mezcla se agitó a hasta completarse la conversión. Se agregó agua y DCM y se evaporaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por CLAR preparativa (procedimiento 1, CLEM, Tr: 1,19 min) para dar 70,0 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,92 (s, 2 H) 3,34 - 3,54 (m, 2 H) 3,61 (d, 3 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 4,39 - 4,61 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,53 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,26 (m, 3 H).

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,19 min, MS ES+ m/z = 578 (M+H) $^+$.

Ejemplo 410: 1-[[3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-(((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)carbamoil)fenoxi]metil]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de etilo, en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros

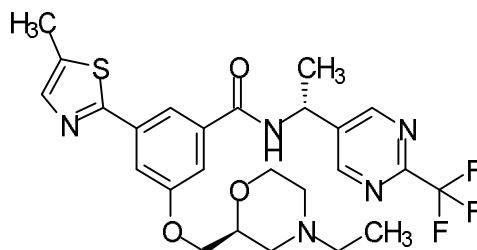


A una mezcla del ejemplo 407 (50,0 mg, 96,2 μ mol), DIPEA (84 μ l, 480 μ mol) en DCM (2,4 ml) se le agregó carbonocloridato de etilo (31,3 mg, 289 μ mol) y la mezcla se agitó a hasta completarse la conversión. Se agregó agua y DCM y se evaporaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por CLAR preparativa (procedimiento 1, CLEM, Tr: 1,25 min) para dar 40,0 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1,19 (q, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,91 (s, a., 2 H) 3,35 - 3,57 (m, 2 H) 3,71 - 3,91 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,38 - 4,58 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,71 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,24 (m, 3 H).

CLEM, procedimiento 1, tr: 1,25 min, MS ES+ m/z = 592 (M+H) $^+$.

Ejemplo 411: 3-[[[(2S)-4-etilmorfolin-2-il]metoxi]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-((1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)benzamida



El Ejemplo 350 (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCE (1 ml) a temperatura ambiente. Se agregó acetaldehído (55 μ l) y ácido acético (5 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó

STAB (63 mg, 0,30 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado (2 ml) y se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo. La purificación mediante CLAR preparativa (Procedimiento A) en dos inyecciones dio 11 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,01 (t, J = 7,2, 3H), 1,61 (d, J = 7,1, 3H), 1,93 (t, J = 10,6, 1H), 2,01 (td, J = 11,3, 3,2, 1H), 2,35 (q, J = 7,2, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,66 – 2,74 (m, 1H), 2,85 – 2,92 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,2, 2,4, 1H), 3,77 – 3,86 (m, 2H), 4,07 – 4,15 (m, 2H), 5,25 – 5,34 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,3, 2H), 7,64 (d, J = 1,2, 1H), 7,92 (t, J = 1,4, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J = 7,1, 1H).

CL-EM (Procedimiento analítico A) Tr = 2,17 min, MS (IEN pos): m/z = 536,1 (M+H) $^+$.

- 10 Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 346, se preparó el siguiente ejemplo usando T3P y los materiales de partida ácido carboxílico y amina primaria correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
412		(2R)-2-([3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]carbamoil)fenoxi]metil)morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,23 – 6,94 (m, 1H), 5,41 – 5,31 (m, 1H), 4,15 – 3,80 (m, 5H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,09 – 2,63 (m, 2H), 2,53 – 2,49 (m, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 4,02 min, MS (IEN pos) m/z = 608 (M+H) $^+$.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 347, se prepararon los siguientes ejemplos usando TFA y los materiales de partida amina protegida con N-Boc correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
413		3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,30 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 2,50 (d, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico D) Tr = 3,17 min, MS (IEN pos) m/z = 508 (M+H) $^+$.
414		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]benzamida	RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 5H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,24 min, MS (IEN pos): m/z = 522,2 (M+H) $^+$.

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
415		3-((5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)pirida zin-3-il]etil]benzamida	RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,66 – 5,53 (m, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 5H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,21 min, MS (IEN pos): m/z = 522,3 (M+H)⁺.

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo 366, se prepararon los siguientes ejemplos usando STAB y los materiales de partida amina y aldehído o cetona correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
416		3-(((2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-(((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	Análisis por CFS quirál (Procedimiento 16): 99,8 % de e.e. Tr = 4,06 min. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,40 – 5,30 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,16 min, MS (IEN pos) 522 (M+H)⁺.
417		3-(((2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-(((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida	Análisis por CFS quirál (Procedimiento 16): 100 % de e.e. Tr = 3,71 min. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 2,91 – 2,85 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,71 (s, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,16 min, MS (IEN pos) 522 (M+H)⁺.

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Datos analíticos
418		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-([(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,48 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,90 (qd, J = 7,5, 0,9 Hz, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,27 min, MS (IEN pos): m/z = 536,3 (M+H) ⁺ .
419		3-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-5-([(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-N-((1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d): δ [ppm] 7,84 – 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,59 – 5,49 (m, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,80 – 2,76 (m, 1H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento analítico F) Tr = 2,27 min, MS (IEN pos): m/z = 536,3 (M+H) ⁺ .

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

- Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, a los efectos de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita de un tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inofensivo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudicarán los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular a tratar. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para una administración por vía oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden conformar en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución del comprimido una vez administrado, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación del comprimido y a evitar la

adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y volverlos más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para su uso en formas de dosificación orales líquidas incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede haber diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes que se describieron previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas naturales, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabeno y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietilén-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente van a contener entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 25 % en peso de principio activo en solución. Ventajosamente, también se pueden usar conservantes y soluciones amortiguadoras. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.
- 10
- 15 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, comúnmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.
- 20

También se puede administrar una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas comunes, pero líquido a la temperatura del recto y, de este modo, se funde en el recto para liberar dicho fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 25 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. n.º: 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento a modo de referencia). Dichos parches se pueden construir para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.
- 30

Las formulaciones de liberación controlada para una administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en el arte.

- 35 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en el arte. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente en el cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de suministro del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, se describe en la Patente de los EE.UU. n.º: 5.011.472, publicada el 30 de Abril de 1991.
- 40

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composiciones convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Se pueden usar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en las formas de dosificación apropiadas.

- 45 Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describirán en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.
- 50

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que se pueden emplear, como fuera apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

- 55 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

- adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);
- propelentes de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3);
- agentes de desplazamiento aéreo** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón);
- 5 **conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 10 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);
- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 15 **agentes tamponadores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato);
- agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- 20 **agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Naranja N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);
- 25 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulamiento** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- 30 **humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 35 **bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 40 **plastificadores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 45 **agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

agentes tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y monopalmitato de sorbitano);

5 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);

10 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

15 **agentes de recubrimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico);

20 **desintegradores para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poliacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

25 **lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnuba y cera blanca);

30 **agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes para proporcionar tonicidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

35 **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilén sorbitol y estearato de polioxietileno).

Terapias combinadas

En el presente documento invención, el término “combinación” se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y se puede tratar de una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

40 En el presente documento invención, una “combinación fija” se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que están presentes dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad, pero no combinados.

50 En el presente documento invención, una combinación no fija o un “conjunto de partes” se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes se pueden administrar de

manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como un agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en los que la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones.

5 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes terapéuticos hormonales conocidos.

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales se pueden administrar por la ruta oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo, como Anticonceptivos Orales Combinados (COC) o como Píldoras de Progestina Solamente (POP) o en dispositivos que contienen hormonas como implantes, parches o anillos intravaginales.

10 Los COC incluyen, pero no se limitan a, píldoras para el control de la natalidad o un procedimiento de control de la natalidad que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica en la mayoría de los COC es etinilestradiol. Algunos COC contienen estradiol o estradiol valerato.

15 Dichos COC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, noretindrona acetato, etinodiol acetato, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest o nomegestrol acetato.

20 Las píldoras para el control de la natalidad incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, Yasmin, Yaz, ambas contienen etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contiene etinilestradiol y clormadinonacetato; Qlaira que contiene estradiol valerato y dienogest como ingredientes activos; y Zoely que contiene estradiol y nomegestrol.

Las POP son píldoras anticonceptivas que solamente contienen progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Se conocen coloquialmente como minipíldoras.

25 Las POP incluyen, pero no se limitan a, Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas con progestágeno solamente son los dispositivos intrauterinos (IUD), por ejemplo, Mirena que contiene levonorgestrel o inyectables, por ejemplo, Depo-Provera que contiene medroxiprogesterona acetato, o implantes, por ejemplo, Implanon que contiene etonogestrel.

30 Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuadas para una combinación con los compuestos de la presente invención son los anillos vaginales como Nuvaring que contiene etinilestradiol y etonogestrel o sistemas transdérmicos como un parche anticonceptivo, por ejemplo, Ortho-Evra o Apleek (Lisvy) que contienen etinilestradiol y gestodeno.

35 Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un COC o una POP o con otras formas con progestina solamente, así como anillos vaginales o parches anticonceptivos como se mencionó previamente.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes terapéuticos o ingredientes activos que ya fueron aprobados o que aún están bajo desarrollo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades relacionadas o mediadas por el receptor P2X3.

40 Para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con cualquier sustancia que se pueda aplicar como un agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

45 estados de enfermedad del tracto urinario asociados con una obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tal como una capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con una vejiga hiperactiva, en los que dichos síntomas son en particular una mayor frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática.

50 Para el tratamiento y/o la profilaxis de una vejiga hiperactiva y los síntomas relacionados con una vejiga hiperactiva, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación, de manera independiente o además de una terapia de tipo conductual como la dieta, el estilo de vida o entrenamiento de la vejiga, con anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas β -3 como mirabegrona; neurotoxinas como onabotulinumtoxina A; o antidepresivos como imipramina, duloxetine.

55 Para el tratamiento y/o la profilaxis de una cistitis intersticial, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación, de manera independiente o además de una terapia de tipo conductual como la dieta, el estilo de vida o el entrenamiento de la vejiga, con pentosanatos como Elmiron; AINE (Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides) ya sea un AINE no selectivo como ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, indometacina; así como un AINE selectivo para Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; antidepresivos como amitriptilina, imipramina; o antihistaminas como loratadina.

60

Para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades ginecológicas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con cualquier sustancia que se pueda aplicar como un agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

- 5 dismenorrea, incluyendo dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas son, en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquencia.

- 10 Para el tratamiento y/o la profilaxis de dismenorrea, incluyendo dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con endometriosis, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con medicamentos para el dolor, en particular AINE como ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, indometacina; así como un AINE selectivo para Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; o en combinación con un tratamiento de inhibición de la ovulación, en particular los COC mencionados previamente o parches anticonceptivos como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestágenos como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo, leuporelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos: danazol.

- 15 Para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están asociadas con el dolor, o con síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con cualquier sustancia que se pueda aplicar como un agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

- 20 dolor asociado a enfermedades o trastornos como la hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tal como el síndrome de intestino irritable) y la artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o cefalea en racimo, lesiones de los nervios, lesiones traumáticas de los nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por VIH y por el tratamiento del VIH.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes y compuestos farmacológicos destinados al tratamiento de enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor general.

- 30 Además de los medicamentos bien conocidos que ya fueron aprobados y se encuentran en el mercado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con inhibidores de PTGES (prostaglandina E sintasa), con inhibidores de IRAK4 (quinasa 4 asociada con el receptor de interleucina-1) y con antagonistas del receptor EP4 prostanoide (receptor 4 de prostaglandina E2).

- 35 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con agentes farmacológicos para la endometriosis, destinados al tratamiento de enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor general y/o la interferencia con una proliferación endometriósica y síntomas asociados con una endometriosis, es decir, con inhibidores de la aldo-ceto-reductasa1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos de bloqueo funcionales del receptor de prolactina.

- 40 Para el tratamiento y/o la profilaxis de una tos crónica y síntomas relacionados con una tos crónica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como una comedicación con supresores de la tos como dextrometorfán, benzonatato, codeína o hidrocodona; con agentes inhaladores para tratar una bronquitis eosinofílica, EPOC o asma como budesonida, beclometasona, fluticasona, teofilina, ipatropiobromida, montelukast o salbutamol; con fármacos como inhibidores de la bomba de protones que se usan para tratar el reflujo ácido, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, ranitidina, famotidina, cimetidina; y agentes promotilidad tal como metoclopramida; con glucocorticoides nasales o tópicos como fluticasona o mometasona o triamcinolona; o con antihistaminas orales como loratadina, fexofenadina o cetirizina.

- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes y compuestos farmacológicos destinados al tratamiento, la prevención o el manejo de cáncer.

- 50 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anectim, anetol-ditoletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab-vedotina, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolínato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina-alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina difitox, denosumab, depreotida, desloreline, dextrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogaccolactitol, diclofenaco, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioestanol, epoetina-alfa, epoetin-beta, epoetin-zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano,

fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido fólico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandronico, ibritumomab-tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, itraconazol, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lasocilina, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuporelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina de sodio, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalén, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartogastim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridronico, nivolumabpentetotrida, nilotinib, nilutamide, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, prednimistina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetrón, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedronico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentán, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tiotropina-alfa, tioguanina, tocilizumab, toptotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfán, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoldronico, zorubicina.

Aún más, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con ingredientes activos que son bien conocidos para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer y dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, pero no se limitan a, AINE (ya sea los AINE no selectivos como ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, naproxeno, ketoprofeno e indometacina; y los AINE selectivos para Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib y Celecoxib), opioides de paso II como codeína fosfato, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, Tramadol), opioides de paso III como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otras medicaciones usadas para el tratamiento del dolor por cáncer tal como esteroides como dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos como etidronato, clodronato, alendronato, risedronato y zoldronato; antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y doxepina; antiarrítmicos de clase I como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivantes como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Procedimientos de tratamiento

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y composiciones con los mismos, para inhibir al receptor P2X3.

La presente invención también provee un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, para inhibir selectivamente al receptor P2X3 con respecto al receptor P2X2/3, lo cual significa por lo menos 3 veces más selectividad con respecto al receptor P2X2/3.

La presente invención también provee un procedimiento para usar los compuestos preferidos de la presente invención y con composiciones con los mismos, para inhibir selectivamente al receptor P2X3 con respecto al receptor P2X2/3, con por lo menos 10 veces más selectividad con respecto al receptor P2X2/3. Además de ello, la

presente invención también provee un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo trastornos y enfermedades en humanos, usando los compuestos más preferidos de la presente invención que presentan propiedades ventajosas adicionales que son beneficiosas para su uso como medicamentos, tales como perfiles farmacocinéticos deseables que proporcionan una estabilidad metabólica y una biodisponibilidad oral adecuadas. Además de ello, se provee un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo trastornos y enfermedades en humanos, usando compuestos aún más preferidos de la presente invención que presentan propiedades ventajosas adicionales que son beneficiosas para su uso como medicamentos, tales como perfiles farmacocinéticos deseables que proveen una estabilidad metabólica y una biodisponibilidad oral adecuadas y por lo menos una propiedad ventajosa adicional seleccionada entre un perfil cardiovascular ventajoso y un perfil de inhibición de CYP

adecuado.

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de un mamífero, incluyendo trastornos y enfermedades en humanos, que incluyen pero no se limitan a:

- 5 • enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas incluyendo dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en las que dichos síntomas son, en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquécia; proliferación asociada con
- 10 endometriosis; hipersensibilidad pélvica;
- patologías del tracto urinario asociadas con una obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tales como una capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga urinaria hiperactiva y síntomas relacionados con una vejiga
- 15 hiperactiva, en los que dichos síntomas son en particular una mayor frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática;
- dolor relacionado con el cáncer;
- epilepsia, convulsiones generalizadas y parciales;
- 20 • trastornos respiratorios incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos idiopática crónica y tos crónica refractaria, broncoespasmo;
- trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad de intestino inflamatoria (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea predominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y similares;
- 25 • trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, isquemia de cerebro y lesión de cerebro traumático;
- prurito.

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos asociados con el dolor en mamíferos, incluyendo

- 30 trastornos y enfermedades humanos, que incluyen pero no se limitan a
- enfermedades o trastornos asociados al dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tal como el síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o dolores de cabeza, lesión nerviosa, lesión traumática de los nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo
- 35 fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH y por el VIH, prurito; alteración de la cicatrización de heridas y enfermedades del esqueleto como la degeneración de las articulaciones;

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de un mamífero, incluyendo trastornos y enfermedades en humanos, que están asociadas con el dolor o síndromes de dolor que comprenden en particular:

- 40 • síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, cefaleas en racimo, dolor debido a lesiones de nervios, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a envenenamiento, dolor debido a una lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido infecciones virales, parasitarias o bacterianas, dolor debido a lesiones de nervios traumáticas, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a neuralgia del trigémino, dolor asociado con
- 45 neuropatías de fibras pequeñas, dolor asociado con una neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar crónico, dolor de cuello, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con una distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a morfina, dolor asociado con una quimioterapia, Neuropatía por VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con
- 50

enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como el síndrome del intestino irritable) y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante).

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente y composiciones con los mismos en el tratamiento de una inflamación, en particular una inflamación neurogénica. Se considera entonces que el término "inflamación" también incluirá cualquier enfermedad, trastorno o afección inflamatoria *per se*, cualquier afección a la cual está asociado un componente inflamatorio y/o cualquier afección caracterizada por una inflamación como síntoma, incluyendo, entre otros, una inflamación aguda, crónica, ulcerosa, específica y alérgica; reacciones inmunes debido a hipersensibilidad, ingreso de cuerpos extraños, lesiones físicas y necróticas y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la técnica. El término incluye también, a los efectos de esta invención, el dolor inflamatorio, el dolor en general y/o fiebre. La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos en el tratamiento de fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones virales (por ejemplo, gripe, resfriado, *Herpes zoster*, hepatitis C común y SIDA), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, procedimientos quirúrgicos o dentales, artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, cicatrización de heridas, dermatitis, eczema, accidente cerebrovascular, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa leve a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad cardíaca coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio. La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos en el tratamiento de mamíferos, incluyendo trastornos y enfermedades en humanos que no están relacionados con mecanismos inflamatorios, tal como en la reducción de la pérdida ósea en un sujeto. Las enfermedades que se pueden mencionar en este sentido incluyen osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget y/o enfermedades periodontológicas.

Sobre la base de la actividad inhibidora del receptor P2X3 de los compuestos de la presente invención, la presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación de una variedad de afecciones incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones virales, resfriado, dolor lumbar y de cuello, dismenorrea, cefalea, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota aguda y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico, tales como bursitis, quemaduras, heridas y dolor tras cirugía (dolor postoperatorio) y procedimientos dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. El dolor puede ser dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor musculoesquelético, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor lumbar tal como dolor visceral incluyendo dolor visceral agudo, neuropatías, traumatismo agudo, estados de dolor de mononeuropatía inducidos por una quimioterapia, estados de dolor por polineuropatía (como neuropatía periférica por diabetes y/o neuropatía inducida por una quimioterapia), estados de dolor de neuropatía autónomos, lesión del sistema nervioso periférico (SNP) o lesión del sistema nervioso central (SNC) o enfermedad relacionada con los estados de dolor, poliradiculopatías de tipo cervical, lumbar o ciático, síndrome de *cauda equina*, síndrome piriforme, paraplejía, tetraplejía, estados de dolor relacionados con varias afecciones de polineuritis subyacentes de diversas infecciones, lesiones químicas, exposición a radiación, enfermedad o deficiencia de afecciones subyacentes (tales como beriberi, deficiencias vitamínicas, hipotiroidismo, porfiria, cáncer, VIH, enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal, fibromialgia, lesión de los nervios, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, dolor *post ictus*, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (ERGE, por sus siglas en inglés), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, estómago, úlcera duodenal, dolor muscular, dolor debido a cólicos y dolor referido. La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de artropatía hemofílica y enfermedad de Parkinson.

Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de una enfermedad ginecológica, preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas comprenden, en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario, en particular vejiga hiperactiva o cistitis, preferentemente cistitis intersticial.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de un trastorno respiratorio, preferentemente tos, en particular tos crónica.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos

de la presente invención y las composiciones con los mismos, en el tratamiento de artritis, en particular artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

Todos estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 5 El término "tratar" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la afección, la enfermedad o el trastorno tal como una enfermedad ginecológica, una enfermedad del tracto urinario, un trastorno respiratorio o artritis.

Dosis y administración

- 10 La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades mediados por el receptor P2X3, se puede determinar fácilmente en base a las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas previamente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de los
- 15 medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la extensión de la afección a tratar.
- 20 La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Una administración preferida del compuesto de la presente invención incluye, pero no se limitan a, entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo de entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe ninguna dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo y puede ser administrada una o más veces por día o menos de una vez por día. Una dosificación unitaria oral preferida para la administración de los compuestos de la presente invención incluye, pero no se limitan a, entre 0,1
- 30 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, una a tres veces por día hasta una vez por semana. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, en el que las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.
- 40 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser evaluados por los expertos en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.
- 45

- Preferentemente, las enfermedades tratadas con dicho procedimiento son trastornos ginecológicos, más preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas asociados con una endometriosis, en los que dichos síntomas comprenden, en particular, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquécia. Otras enfermedades que se pueden tratar con dicho procedimiento comprenden osteoartritis, neuropatía diabética, síndrome de boca ardiente, reflujo gastroesofágico, trastornos de migraña, tos crónica, asma, prurito, enfermedad de intestino irritable, vejiga urinaria hiperactiva, hiperplasia prostática, cistitis intersticial.
- 50 Preferentemente, el procedimiento de tratamiento de las enfermedades mencionadas previamente no se limita al tratamiento de dicha enfermedad sino que también incluye el tratamiento de dolor relacionado o asociado con dichas enfermedades.
- 55

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y en prevención, es decir profilaxis, de una enfermedad, una afección o un trastorno genitourinario, gastrointestinal, respiratorio o relacionado con el dolor.

- 60 Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los experimentos de ensayo de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos

Los ejemplos fueron evaluados una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. A menos que se defina de otra manera, cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de la mediana, en los que

- al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por la cantidad de veces evaluada y
- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Medición del calcio intracelular para evaluar la actividad antagonista en los receptores P2X3 humanos y P2X2/3 humanos

Se utilizó un lector de placas para obtención de imágenes fluorescentes (FLEX/FLIPR Station; Molecular Devices) para monitorear los niveles de calcio intracelulares usando el colorante quelante de calcio Fluo-4 (Molecular Probes). Las longitudes de onda de excitación y emisión usadas para monitorear la fluorescencia fueron de 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Las células que expresan los receptores purinérgicos P2X3 (humano) o P2X2/3 (humano) se colocaron a una densidad de 15.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos recubiertos con colágeno aproximadamente 20 horas antes de comenzar el ensayo. El día del ensayo, se agregaron 20 µl de solución amortiguadora de carga (solución de sales equilibrada de Hank, 20 mM de HEPES, 0,5 mM de CaCl₂, 0,5 mM de MgCl₂, 1 %0,1 % de BSA, 5 mM de Probenecid, 10 mM de D-glucosa monohidrato, 2 µM de Fluo-4 y 5 unidades/ml de hexoquinasa, pH = 7,4) y se dejó que se cargara el colorante en las células por 90 min a 37 °C. Se eliminó el sobrenadante de colorante y se reemplazó por 45 µl de solución amortiguadora con Probenecid (solución salina equilibrada de Hank, 20 mM de HEPES, 0,5 mM de CaCl₂, 0,5 mM de MgCl₂, 1 %0,1 % de BSA, 5 mM de Probenecid, 10 mM de D-glucosa monohidrato, pH = 7,4). El compuesto de prueba se agregó en un volumen de 5 µl y se dejó incubar durante 30 min a 37 °C. La concentración de ensayo final de DMSO es de un 1 %. El agonista, α,β-Me-ATP, se agregó en un volumen de 20 µl a una concentración que representa el valor de EC₈₀. La fluorescencia se midió durante un intervalo de 90 seg con intervalos de 2 seg y se analizó basado en el aumento de unidades de fluorescencia relativa (RFU) del pico en comparación con la fluorescencia basal. La fluorescencia del pico se utilizó para determinar la respuesta al agonista obtenida para cada concentración del compuesto de prueba según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de respuesta} = 100 * (RFU_{(\text{compuesto de prueba})} - RFU_{(\text{control})}) / (RFU_{(\text{DMSO})} - RFU_{(\text{control})})$$

Los ejemplos fueron evaluados por triplicado por placa y los valores promedio se graficaron con Excel XLFit para determinar los valores de Cl₅₀ de los receptores P2X3 humano y P2X2/3 humano, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
1	4	76
2	19	251
3	26	1106
4	9	98
5	16	346
6	4	38
7	8	106
8	3	90

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
9	7	145
10	7	185
11	8	163
12	283	10000
13	21	1102
14	8	88
15	6	147
16	38	1707
17	35	1005
18	34	427
19	19	749
20	35	486
21	71	445
22	132	987
23	30	1106
24	36	332
25	39	975
26	8	297
27	25	280
28	48	121
29	79	580
30	38	485
31	173	10000
32	24	1781
33	29	912
34	111	2124
35	460	10000
36	14	306
37	55	1176
38	55	1145
39	81	1646
40	16	383

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
41	130	1592
42	129	1565
43	50	2688
44	11	370
45	212	1510
46	10	389
47	82	621
48	14	451
49	132	1525
50	77	982
51	74	1389
52	194	564
53	318	2740
54	66	10000
55	8	325
56	148	10000
57	25	2840
58	4	461
59	13	507
60	11	578
61	14	428
62	85	1436
63	4	118
64	53	984
65	3	54
66	35	6295
67	186	10000
68	44	1617
69	15	937
70	3	78
71	15	315
72	11	330
73	4	101

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
74	14	1107
75	38	6638
76	201	5789
77	10	183
78	6	83
79	9	413
80	12	339
81	3	34
82	28	380
83	125	1164
84	26	527
85	10	36
86	12	144
87	15	119
88	30	217
89	11	199
90	111	710
91	19	133
92	24	317
93	8	385
94	7	132
95	2	129
96	18	1077
97	15	1687
98	1	19
99	2	27
100	6	16
101	15	60
102	10	57
103	2	14
104	51	377
105	6	39
106	16	41

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
107	9	17
108	11	83
109	235	2412
110	114	1451
111	16	380
112	61	772
113	43	387
114	38	414
115	15	187
116	210	6430
117	36	883
118	198	1134
119	24	190
120	14	104
121	79	279
122	106	1167
123	46	164
124	27	165
125	3	27
126	34	532
127	111	536
128	10	91
129	3	33
130	74	1349
131	134	730
132	75	2051
133	177	10000
134	15	210
135	35	209
136	196	2780
137	26	328
138	11	559
139	8	962

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
140	33	1295
141	43	2201
142	6	222
143	84	3047
144	825	10000
145	271	4461
146	45	159
147	6	132
148	33	794
149	21	936
150	12	83
151	31	333
152	45	523
153	27	304
154	18	130
155	40	2267
156	5	163
157	17	534
158	21	1939
159	28	1233
160	28	1007
161	32	632
162	5	74
163	5	83
164	60	1107
165	81	1923
166	40	461
167	72	893
168	19	1600
169	9	70
170	165	2020
171	26	573
172	31	2107

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
173	5	311
174	11	790
175	23	1274
176	29	607
177	14	887
178	39	1880
179	13	703
180	31	1399
181	19	1181
182	63	1943
183	7	398
184	6	128
185	4	123
186	10	247
187	7	218
188	5	164
189	8	258
190	7	207
191	61	364
192	12	910
193	2705	10000
194	46	579
195	380	10000
196	19	293
197	1152	10000
198	30	245
199	1544	10000
200	30	546
201	16	1854
202	42	1710
203	36	1561
204	7	82
205	4	272

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
206	31	1676
207	5	87
208	2	89
209	30	1470
210	12	1012
211	395	10000
212	4	46
213	5	81
214	47	3392
215	16	992
216	14	928
217	25	1750
218	7	281
219	2	199
220	62	2502
221	26	1358
222	4	108
223	3	109
224	9	569
225	16	1145
226	6	59
227	13	161
228	5	54
229	44	2276
230	2	209
231	6	706
232	13	759
233	16	753
234	7	152
235	18	70
236	76	1012
237	177	537
238	38	397

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
239	1420	2171
240	12	35
241	12	533
242	2	22
243	117	259
244	75	555
245	34	142
246	266	982
247	205	963
248	44	273
249	11	57
250	15	299
251	5	38
252	75	275
253	99	598
254	28	116
255	254	449
256	136	1494
257	47	324
258	4	38
259	10	102
260	2	14
261	45	317
262	85	383
263	33	170
264	81	530
265	104	696
266	41	367
267	14	173
268	14	392
269	2	35
270	25	100
271	45	230

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
272	19	128
273	28	254
274	75	873
275	21	191
276	10	76
277	6	96
278	2	23
279	115	956
280	51	682
281	26	198
282	8	209
283	10	379
284	4	57
285	113	760
286	87	1234
287	35	275
288	150	1314
289	192	1768
290	31	368
291	1320	10000
292	6	52
293	63	1155
294	101	1060
295	55	557
296	6	133
297	56	933
298	62	781
299	37	575
300	78	820
301	91	1714
302	6	145
303	5	38
304	7	27

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
305	9	44
306	42	464
307	16	103
308	153	2586
309	8	70
310	116	1678
311	8	35
312	9	83
313	11	200
314	8	192
315	8	160
316	21	250
317	45	952
318	32	476
319	76	1324
320	33	627
321	120	1447
322	49	498
323	25	411
324	46	552
325	26	235
326	21	378
327	10	239
328	12	274
329	5	120
330	5	170
331	7	191
332	4	174
333	4	122
334	4	132
335	13	541
336	14	443
337	13	257

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
338	4	72
339	5	251
340	3	103
341	41	1242
342	40	1892
343	135	10000
344	34	987
345	7	99
346	13	334
347	9	1521
348	7	760
349	23	545
350	14	1162
351	16	690
352	18	1139
353	7	427
354	25	1034
355	9	956
356	29	643
357	5	310
358	57	1441
359	6	200
360	10	455
361	14	1254
362	8	1014
363	12	717
364	16	943
365	21	1049
366	18	977
367	13	506
368	84	1094
369	11	328
370	41	1007

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
371	24	1173
372	19	1211
373	21	2827
374	55	2557
375	11	185
376	32	898
377	5	273
378	60	3752
379	42	2755
380	32	2880
381	16	954
382	13	432
383	2	35
384	3	75
385	3	28
386	24	811
387	19	461
388	18	1353
389	18	1614
390	17	804
391	19	840
392	11	411
393	24	1033
394	82	3983
395	30	1312
396	22	1803
397	15	1362
398	17	1795
399	69	1722
400	59	1477
401	30	1466
402	21	1251
403	56	2108

(continuación)

Ejemplo la de patente	Cl ₅₀ de hP2X3 (nM)	Cl ₅₀ de hP2X2/3 (nM)
404	44	533
405	17	1558
406	26	2026
407	15	1681
408	32	1710
409	22	976
410	22	906
411	20	697
412	687	10000
413	597	10000
414	29	2272
415	10	2177
416	227	10000
417	434	10000
418	23	1556
419	9	1136

Ensayos de solubilidad

La solubilidad en agua de un fármaco es un importante parámetro fisicoquímico que cumple un rol significativo en diversos procedimientos físicos y biológicos. *In vivo*, una solubilidad inadecuada de la dosis deseada da como resultado una absorción incompleta de los fármacos administrados por vía oral y causa una baja biodisponibilidad oral. Los datos de solubilidad se usan para evaluar los parámetros de absorción, distribución, metabolismo y eliminación y para desarrollar formulaciones para las pruebas de seguridad, preclínicos y uso clínico temprano.

Determinación de alto rendimiento de la solubilidad acuosa de los compuestos de prueba (100 mmolar en DMSO)

El ensayo se ejecutó en un formato de placas de 96 pocillos. Cada pocillo se llenó con un compuesto individual.

Todos las etapas de pipeteo se realizaron usando una plataforma robótica.

Se concentraron 100 µl de una solución 10 mmolar del compuesto de prueba en DMSO mediante evaporación al vacío y se resolvieron en 10 µl de DMSO para obtener una solución de DMSO 100 mmolar. Se agregaron 990 µl de una solución amortiguadora de fosfato 0,1 M, pH 6,5. El contenido de DMSO alcanza un 1 %. La placa para multititulación se colocó sobre un agitador y se mezcló durante 24 h a temperatura ambiente. Se transfirieron 150 µl de la suspensión a una placa de filtración. Después de la filtración usando un colector al vacío el filtrado se diluyó 1:400 y 1:8000. Una segunda placa para microtitulación con 20 µl de una solución 10 mM del compuesto de prueba en DMSO sirvió para la calibración. Se prepararon dos concentraciones (0,005 µM y 0,0025 µM) por dilución en DMSO/agua 1:1 y se usaron para la calibración. Las placas de filtrado y de calibración se cuantificaron por CLAR-EM/EM.

Sustancias químicas:

Preparación de tampón fosfato 0,1 M, pH 6,5:

Se disolvieron 61,86 g de NaCl y 39,54 mg de KH₂PO₄ en agua y se rellenó hasta 1 l. La mezcla se diluyó 1:10 con agua y el pH se ajustó en 6,5 con NaOH.

Materiales: Placa Millipore MultiScreen_{HTS}-HV de 0,45 µm

Las condiciones cromatográficas fueron como sigue:

	Columna de CLAR:	Ascentis Express C18 2,7 µm, 4,6 x 30 mm
	Volumen de inyección:	1 µl
	Caudal:	1,5 ml/min
5	Fase móvil:	gradiente ácido
		A: Agua/0,05 % de HCOOH
		B: Acetonitrilo/0,05 % de HCOOH
		0 min → 95 % de A, 5 % de B
		0,75 min → 5 % de A, 95 % de B
10		2,75 min → 5 % de A, 95 % de B
		2,76 min → 95 % de A, 5 % de B
		3 min → 95 % de A, 5 % de B

15 Las áreas de las inyecciones de muestra y de calibración se determinaron usando el software (AB SCIEX: Discovery Quant 2.1.3. y Analyst 1.6.1) de espectrometría de masa (AB Sciex Triple Quad 6500). El valor de la solubilidad (en mg/l) se calculó a partir de las curvas de muestra y calibración.

Ensayo de solubilidad en equilibrio en frasco de agitación

La solubilidad termodinámica se determinó con un procedimiento en frasco de agitación en equilibrio [Bibliografía: Edward H. Kerns y Li Di (2008) *Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, páginas 276-286. Burlington, MA: Academic Press].

20 Se preparó una solución saturada del compuesto de prueba en solución amortiguadora de fosfato 0,1 M (pH 6,5) y la solución se mezcló durante 24 h para asegurar que se haya alcanzado el equilibrio. La solución se centrifugó para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en solución por CLAR-UV usando una curva de calibración estándar.

25 Para preparar la muestra, se pesaron 1,5 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 ml. Se agregó 1 ml de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M (pH 6,5). La suspensión se colocó sobre un agitador y se mezcló durante 24 h a temperatura ambiente. Después se centrifugó la solución. Para preparar la muestra para la calibración estándar, se disolvieron 0,6 mg de muestra sólida en 19 ml de acetonitrilo/agua, 1:1. Después de una sonicación, la solución se completó con acetonitrilo/agua, 1:1, a 20 ml.

30 La muestra y los estándares se cuantificaron por CLAR con detección UV. Para cada muestra, se prepararon dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Se prepararon tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl) para el estándar.

Sustancias químicas:

Preparación de tampón fosfato 0,1 M, pH 6,5:

35 Se disolvieron 61,86 g de NaCl y 39,54 mg de KH_2PO_4 en agua y se rellenó hasta 1 l. La mezcla se diluyó 1:10 con agua y el pH se ajustó en 6,5 con NaOH.

Las condiciones cromatográficas fueron como sigue:

	Columna de CLAR:	Xterra MS C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm
	Volumen de inyección:	Muestra: 3 x 5 µl y 3 x 50 µl
	Estándar:	5 µl, 10 µl, 20 µl
40	Caudal:	1,5 ml/min
	Fase móvil:	gradiente ácido
		A: Agua/0,01 % de TFA
		B: Acetonitrilo

0 min → 95 % de A, 5 % de B

0-3 min → 35 % de A, 65 % de B, gradiente lineal

3-5 min → 35 % de A, 65 % de B, isocrático

5-6 min → 95 % de A, 5 % de B, isocrático

5 Detector UV: longitud de onda cerca de la máxima de absorción (entre 200 y 400 nm)

Las áreas de las inyecciones de muestra y de estándar, así como el cálculo del valor de la solubilidad (en mg/l) se determinaron usando el software de CLAR (Waters Empower 2 FR).

Ensayo de permeabilidad bidireccional en células Caco-2

10 Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por pocillo sobre placas de 24 pocillos, de $0,4 \mu\text{m}$ de tamaño de poro y se cultivaron durante 15 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 1 % de GlutaMAX (100x, adquirido de GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina (adquirido de GIBCO) y 1 % de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO_2 . El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de conducir el ensayo de permeabilidad, se reemplazó el medio de cultivo por una

15 solución amortiguadora de transporte de Hepes-carbonato libre de suero (pH 7,2). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se agregaron a la cámara donante que representa el compartimento ya sea apical o basolateral en una concentración final de $2 \mu\text{M}$. Antes y después de 2 h de incubación a 37°C se tomaron muestras de ambos compartimentos (cámara donante y receptora). El análisis de las concentraciones de compuesto se efectuó después de precipitación con metanol. El análisis se realizó por cromatografía líquida de alta presión y un

20 detector de espectrometría de masa en tándem usando un sistema de cromatografía líquida Agilent 1200 y un espectrómetro de masa triple cuadrupolo AB Sciex API4000 aplicando los parámetros, que se optimizaron para obtener una intensidad de señal máxima del correspondiente compuesto de prueba. La permeabilidad (P_{app}) se calculó en las direcciones apical a basolateral ($A \rightarrow B$) y basolateral a apical ($B \rightarrow A$). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación: $P_{\text{app}} = (V_r/P_o) \cdot (1/S) \cdot (P_2/t)$, en la que V_r es el volumen del medio en la cámara receptora; P_o es el área del pico medida del compuesto de prueba en la cámara donante a $t = 0$ h; S es el área de superficie de la monocapa; P_2 es el área del pico medida del compuesto de prueba en la cámara aceptora después de 2 h de incubación; y t es el tiempo de incubación. La relación del eflujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo el valor de P_{app} B-A por el valor de P_{app} A-B.

30 El ensayo de permeabilidad bidireccional en células Caco-2 es un procedimiento bien establecido para predecir la absorción *in vivo* de fármacos a través de la pared intestinal midiendo el índice de transporte de un compuesto a través de la monocapa de Caco-2. Dado que las células Caco-2 diferenciadas expresan las proteínas de transporte de eflujo funcionales como P-gp, también se usan en la identificación de compuestos con perjuicios de eflujo. El eflujo intestinal puede disminuir las concentraciones plasmáticas sistémicas de un compuesto administrado en dosis orales al afectar la absorción intestinal de un compuesto. Los ejemplos preferidos de la presente invención

35 presentan una permeabilidad P_{app} A-B >50 nm/s y una relación de eflujo <5 . Los ejemplos más preferidos de la presente invención presentan una permeabilidad P_{app} A-B >80 nm/s y una relación de eflujo <2 .

Tabla 1: Ensayo de permeabilidad bidireccional en células Caco-2 con compuestos de prueba

Ejemplo	P_{app} A-B (nm/s)	P_{app} B-A (nm/s)	Relación de eflujo
11	155	216	1,4
19	249	163	0,65
48	180	212	1,2
185	102	181	1,8
339	153	214	1,4
348	135	190	1,4
347	5,8	209	36
419	104	175	1,7

Ensayos de estabilidad metabólica *in vitro*

Determinación de la estabilidad metabólica *in vitro* en microsomas (incluyendo los cálculos de depuración sanguínea hepática (CL) *in vivo* y de la biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$))

La estabilidad metabólica *in vitro* de los compuestos de prueba se determinó incubando dichos compuestos a una concentración 1 μM con una suspensión de microsomas de hígado en solución amortiguadora de fosfato 100 mM, pH 7,4 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) y a una concentración de proteínas de 0,5 mg/ml a 37° C. Los microsomas se activaron por adición de una mezcla de cofactores que contiene 8 mM de glucosa-6-fosfato, 4 mM de MgCl_2 , 0,5 mM de NADP y 1 IU/ml de G-6-P-deshidrogenasa en solución amortiguadora de fosfato, pH 7,4. El ensayo metabólico se inició poco después por adición del compuesto de prueba a la incubación a un volumen final de 1 ml. El disolvente orgánico en las incubaciones se limitó a $\leq 0,01\%$ de dimetilsulfóxido (DMSO) y $\leq 1\%$ de acetonitrilo. Durante la incubación, las suspensiones microsómicas eran agitadas de manera continua a 580 rpm y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 60 min, a las cuales se agregaron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, a continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de CLAR Agilent 1200 con detección CLEM/EM.

La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración-tiempo. Las depuraciones intrínsecas se calcularon a partir de la vida media (kel: pendiente del gráfico de concentración-tiempo; vida media = $\ln 2/\text{kel}$). Se calcularon los valores de depuración sanguínea hepática (CL) *in vivo* y de biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$) junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo de hígado, peso específico de hígado y contenido de proteínas microsómicas para las diferentes especies. La depuración sanguínea ($\text{CL}_{\text{sangre}}$) hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$) se calcularon usando las siguientes fórmulas: $\text{CL}'_{\text{intrínseca}} [\text{ml}/(\text{min} \times \text{kg})] = \text{kel} [1/\text{min}]/(\text{mg de proteína/volumen de incubación} [\text{ml}]) \times \text{fu,inc} \times (\text{mg de proteína/peso de hígado} [\text{g}]) \times (\text{peso específico del hígado} [\text{g de hígado/kg de peso corporal}]); \text{CL}_{\text{sangre}} \text{ bien agitada} [l/(\text{h} \times \text{kg})] = (\text{QH} [l/(\text{h} \times \text{kg})]) \times \text{fu,sangre} \times \text{CL}'_{\text{intrínseca}} [l/(\text{h} \times \text{kg})]/(\text{QH} [l/(\text{h} \times \text{kg})]); \text{Fmáx} = 1 - \text{CL}_{\text{sangre}}/\text{QH}$ y usando los siguientes valores de parámetros: flujo sanguíneo de hígado (QH) – 1,32 l/h/kg (humano), 2,1 l/h/kg (perro), 4,2 l/h/kg (rata); peso específico de hígado – 21 g/kg (humano), 39 g/kg (perro), 32 g/kg (rata); contenido de proteínas microsómicas – 40 mg/g.; fu,inc y fu,sangre se considera como 1.

Determinación de la estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata (incluyendo los cálculos de la depuración sanguínea (CL) hepática *in vivo*)

Se aislaron hepatocitos de ratas Han Wistar utilizando un procedimiento de perfusión de 2 pasos. Después de la perfusión, el hígado se retiró cuidadosamente de la rata, se abrió la cápsula hepática y los hepatocitos se colocaron cuidadosamente en una caja de Petri con medio Williams E helado. La suspensión de células resultante se filtró a través de una gasa estéril en tubos Falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 $\times$ g durante 3 min a temperatura ambiente. El pélet de células se resuspendió en 30 ml de WME y se centrifugó 2 veces a través de un gradiente Percoll® a 100 $\times$ g. Los hepatocitos se lavaron nuevamente con WME y se resuspendieron en un medio que contiene 5 % de FCS. La viabilidad celular se determinó por exclusión con azul Trypan.

Para el ensayo de estabilidad metabólica, se distribuyeron células hepáticas en WME que contiene 5 % de FCS en viales de vidrio a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células vivas/ml. El compuesto de prueba se agregó a una concentración final de 1 μM . Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos eran agitadas de manera continua a 580 rpm y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, a las cuales se agregaron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, a continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de CLAR Agilent 1200 con detección CLEM/EM.

La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración-tiempo. Los valores de depuración intrínseca se calcularon a partir de la vida media (kel: pendiente del gráfico de concentración-tiempo; vida media = $\ln 2/\text{kel}$) junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo en hígado, cantidad de células hepáticas *in vivo* e *in vitro*. La depuración sanguínea ($\text{CL}_{\text{sangre}}$) hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$) se calcularon usando las siguientes fórmulas: $\text{CL}'_{\text{intrínseco}} [\text{ml}/(\text{min} \times \text{kg})] = \text{kel} [1/\text{min}]/(\text{N}^\circ \text{ células/volumen de incubación} [\text{ml}]) \times \text{fu,inc} \times (\text{N}^\circ \text{ células/peso del hígado} [\text{g}]) \times (\text{peso específico del hígado} [\text{g de hígado/kg de peso corporal}]); \text{CL}_{\text{sangre}} \text{ bien agitada} [l/(\text{h} \times \text{kg})] = (\text{QH} [l/(\text{h} \times \text{kg})]) \times \text{fu,sangre} \times \text{CL}'_{\text{intrínseco}} [l/(\text{h} \times \text{kg})]/(\text{QH} [l/(\text{h} \times \text{kg})]) + \text{fu,sangre} \times \text{CL}'_{\text{intrínseco}} [l/(\text{h} \times \text{kg})]; \text{Fmáx} = 1 - \text{CL}_{\text{sangre}}/\text{QH}$ y usando los siguientes valores de parámetros: flujo sanguíneo de hígado (QH) – 4,2 l/h/kg de rata; peso específico del hígado – 32 g/kg de peso corporal de rata; células de hígado *in vivo* - $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado, células de hígado *in vitro* – $1,0 \times 10^6/\text{ml}$; fu,inc y fu,sangre se considera como 1.

Investigación de la estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos humanos crioconservados (incluyendo los cálculos de la depuración sanguínea (CL) hepática *in vivo*)

Se descongelaron brevemente hepatocitos crioconservados (por ejemplo, de Celsis In Vitro Technologies), se lavaron con 45 ml de medio GRO HT precalentado *in vitro* y se centrifugaron durante 5 min a 50xg. El pélet de células se resuspendió en 5 ml de solución amortiguadora de Krebs-Henseleit (KHB). La viabilidad celular se determinó por exclusión con azul Trypan.

Para el ensayo de estabilidad metabólica, se distribuyeron células hepáticas en medio de Williams (WME) que contiene 5 % de FCS en viales de vidrio a una densidad de $0,5 \times 10^6$ células vivas/ml. El compuesto de prueba se agregó a una concentración final de 1 μM . Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos eran agitadas de manera continua a 580 rpm y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, a las cuales se agregaron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, a

continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de CLAR Agilent 1200 con detección CLEM/EM.

La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración-tiempo. Los valores de depuración intrínseca se calcularon a partir de la vida media (kel : pendiente del gráfico de concentración-tiempo; vida media = $\ln 2 / kel$) junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo en hígado, cantidad de células hepáticas *in vivo* e *in vitro*. Se calcularon la depuración sanguínea (CL_{sangre}) hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$). La depuración sanguínea (CL_{sangre}) hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima ($F_{\text{máx}}$) se calcularon usando las siguientes fórmulas: $CL_{\text{intrínseco}} [ml/(min \cdot kg)] = kel [1/min] / ((N^{\circ} \text{ células/volumen de incubación [ml]} \cdot fu_{\text{inc}}) \cdot (N^{\circ} \text{ células/peso del hígado [g]} \cdot (\text{peso específico del hígado [g de hígado/kg de peso corporal]}))$; $CL_{\text{sangre bien agitada}} [l/(h \cdot kg)] = (QH [l/(h \cdot kg)] \cdot fu_{\text{sangre}} \cdot CL_{\text{intrínseco}} [l/(h \cdot kg)]) / (QH [l/(h \cdot kg)] + fu_{\text{sangre}} \cdot CL_{\text{intrínseco}} [l/(h \cdot kg)])$; $F_{\text{máx}} = 1 - CL_{\text{sangre}} / QH$ y usando los siguientes valores de parámetros: flujo sanguíneo de hígado – 1,32 l/h/kg humano; peso específico del hígado – 21 g/kg de peso corporal de rata; células de hígado *in vivo* – 1,1 x 10⁸ células/g de hígado, células de hígado *in vitro* – 1,0 x 10⁶/ml.; fu_{inc} y fu_{sangre} se considera como 1.

Ensayos de estabilidad en microsomas de hígado y hepatocitos

La inestabilidad metabólica a menudo es el principal mecanismo de depuración de xenobiótica que conduce a una CL elevada y una baja biodisponibilidad que eventualmente puede dar como resultado una vida media corta y una baja exposición después de una administración por vía oral. Por consiguiente, una reducción de la susceptibilidad a una degradación metabólica habitualmente conduce a un perfil farmacocinético más favorable. Cuando se usan microsomas de hígado como matriz de incubación en las principales reacciones metabólicas de fase I, típicamente se describen reacciones oxidorreductoras por las enzimas citocromo P450 y flavina monooxigenasas (FMO) y reacciones hidrolíticas por esterasas/amidasas/epoxidhidrolasas. Cuando la incubación del compuesto de prueba se conduce en una matriz de hepatocitos están cubiertos todos los procedimientos metabólicos hepáticos potenciales (fase I y fase II). Los ejemplos preferidos de la presente invención presentan estabilidad metabólica (dada como la $F_{\text{máx}}$) de $\geq 40\%$ de $F_{\text{máx}}$ en microsomas de hígado humano, así como en preparaciones de hepatocitos humanos y de rata. Los ejemplos más preferidos de la presente invención presentan estabilidad metabólica (dada como la $F_{\text{máx}}$) de $\geq 50\%$ de $F_{\text{máx}}$ en microsomas de hígado humano, así como en preparaciones de hepatocitos humanos y de rata.

Tabla 2: Valores de estabilidad metabólica *in vitro* de los compuestos de prueba

Ejemplo	Estabilidad metabólica <i>in vitro</i>	
	$F_{\text{máx}}$ (%) de microsomas de hígado humano	$F_{\text{máx}}$ (%) de hepatocitos rata
11	57	52
26	67	56
48	99	68
163	100	53
183	74	43
185	77	58
188	68	56
339	94	52
340	90	64
348	54	58
419	74	51

Ensayo de estabilidad en citosol de hígado humano

El uso de citosol de hígado humano para evaluar la estabilidad metabólica de un nuevo fármaco candidato muestra eficazmente su susceptibilidad a una biotransformación oxidativa no mediada por CYP. Si un compuesto es un sustrato fuerte de aldehído oxidasa o de xantina oxidasa, la depuración metabólica por esta vía puede conducir una biodisponibilidad baja en humanos. Como ambas enzimas son activas en el citosol de hígado humano, se puede

predecir y comparar la susceptibilidad de los compuestos de prueba al metabolismo mediado por la aldehído o la xantina oxidasa mediante determinación del recambio del compuesto de prueba, así como la formación del correspondiente metabolito oxidado después de incubación en el citosol de hígado humano. Los ejemplos más preferidos de la presente invención tienen <15 % de recambio después de 4 h de tiempo de incubación en preparaciones de citosol de hígado humano.

Descripción del procedimiento: Se incubó citosol de hígado humano (agrupado, >30 donantes masculinos y femeninos) con compuestos de prueba individuales con el fin de comparar el grado de reducción del compuesto de prueba y la formación del metabolito oxidado respectivo. El medio de incubación consistió en 50 mM de solución amortiguadora de fosfato y potasio (pH 7,4) y 1 mg/ml de proteínas citosólicas de hígado humano. Se utilizó un volumen de incubación de 1000 µl. El compuesto de prueba se agregó de una solución madre en acetonitrilo a una concentración de 1 o 10 µM en la incubación. Las incubaciones se condujeron a 37 °C. Las reacciones se detuvieron a las 0 h y 4 h después de la incubación por adición de 100 µl de acetonitrilo a 250 µl de mezcla de incubación. Las proteínas precipitadas se eliminaron por centrifugación a aproximadamente 3000 rpm. Los sobrenadantes se guardaron a aproximadamente -20 °C hasta el momento de su análisis. La determinación de la reducción del compuesto de prueba y la formación de los metabolitos se efectuaron mediante separación cromatográfica (Aquty BEH300 C4 50 x 2,1 mm, 1,7 µm, gradiente: 10 mM de acetato de amonio/acetonitrilo) y detección simultánea por espectrometría de masa y UV usando una bomba Accela UPLC y un detector de UV acoplado a un espectrómetro de masa LTQ-FT (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Alemania).

Análisis de los datos: La reducción del compuesto de prueba y la formación de los correspondientes metabolitos se determinaron por disminución o aumento del correspondiente área pico en el cromatograma después de detección UV a aproximadamente 300 nm, 4 h después de la incubación en comparación con la de las 0 h después de la incubación. La identidad de los analitos bajo los picos fue confirmada por CL-EM/EM.

Tabla 3: Estabilidad de compuestos de prueba en citosol de hígado humano

Ejemplo	[%]	
	Recambio del compuesto de prueba después de 4 h	Formación de metabolitos oxidados después de 4 h
333 (documento WO2009110985)	55	48
11	0,9	3,9
26	0,9	2,5
48	0,9	2,3
348	5,6	5,6

Ensayos de inhibición de preincubación de CYP e inhibición de CYP

Se ha demostrado que el uso de ensayos *in vitro* para evaluar el potencial de inhibición de nuevos candidatos de fármacos en el metabolismo mediado por CYP es eficaz como parte de una estrategia para minimizar las probabilidades de interacciones del fármaco con otros fármacos coadministrados. Se determinó la potencia inhibidora del compuesto de prueba para 5 isoformas de la citocromo P450 humana (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2D6 y 3A4). Los ejemplos más preferidos de la presente invención presentan una inhibición de CYP con un valor de $CI_{50} \geq 10 \mu M$.

Para CYP3A4, también se evaluó el potencial inhibidor dependiente del tiempo por aplicación de un tiempo de preincubación de 30 min del compuesto de prueba en un sistema de incubación metabólicamente activo. Si se observa inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4, es un indicio de una inhibición basada en un mecanismo irreversible de la actividad de CYP3A4 por el compuesto de prueba. Los ejemplos más preferidos de la presente invención presentan una inhibición de preincubación de CYP con un valor de $CI_{50} \geq 20 \mu M$.

Descripción del procedimiento en el ensayo de inhibición de CYP

Se incubaron microsomas de hígado humano (agrupados, >30 donantes masculinos y femeninos) con sondas estándar selectivas para una isoforma individual de CYP (fenacetina para CYP1A2, amodiquina para CYP2C8, diclofenaco para CYP2C9, dextrometorfán para CYP2D6 y midazolam para CYP3A4) en la ausencia y presencia de concentraciones crecientes del compuesto de prueba con el fin de comparar el grado de formación del respectivo metabolito. Además, se utilizó un juego de incubación en ausencia del compuesto de prueba como un control negativo. Aún más, se incluyó la potencia inhibidora de inhibidores estándar como controles positivos (fluvoxamina para CYP1A2, montelukast para CYP2C8, sulfafenazol para CYP2C9, fluoxetina para CYP2D6, ketoconazol para CYP3A4 y mibefradil para preincubación con CYP3A). Las condiciones de incubación (concentración de sustrato de sondas y proteína, tiempo de incubación) se optimizaron con respecto a la linealidad y el recambio de metabolitos. El

medio de incubación consistía en 50 mM de solución amortiguadora de fosfato y potasio (pH 7,4) que contiene 1 mM de EDTA, un sistema de regeneración de NADPH (1 mM de NADP, 5 mM de glucosa 6-fosfato, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (1,5 U/ml). Las sucesivas diluciones e incubaciones se condujeron en una estación de trabajo Genesis (Tecan, Crailsheim, FRG) en placas de 96 pocillos a 37 °C. Se utilizó un volumen de incubación final de 200 µl. Las reacciones se detuvieron por adición de 100 µl de acetonitrilo que contiene al respectivo estándar interno. Las proteínas precipitadas se eliminaron por centrifugación de la placa de pocillos, se combinaron los sobrenadantes y se condujeron análisis por CL-EM/EM. La cuantificación por CL-EM/EM de los metabolitos paracetamol (CYP1A2), desetilamodiaquina (CYP2C8), 4-hidroxiclofenac (CYP2C9), dextrorfán (CYP2D6) y 1-hidroximidazolam (CYP3A4) se realizó con un sistema de LC/MS/MS PE SCIEX API 3000 (Applied Biosystems, MDS Sciex, Concord, Ontario, Canadá).

Análisis de los datos: Las actividades mediadas por CYP en presencia de inhibidores se expresaron como porcentajes de los correspondientes valores control. Se ajustó una curva con forma sigmoidea a los datos y se calculó el valor de Cl_{50} del parámetro de inhibición de la enzima usando un análisis de regresión por cuadrados mínimos no lineal del gráfico de porcentaje de actividad de control versus la concentración del inhibidor de prueba.

Tabla 4: Efecto inhibitorio de los compuestos de prueba sobre las enzimas CYP

Ejemplo	Cl_{50} (µM)					
	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4 con preincubación
333 (documento WO2009110985)	>20	>20	19,8	>20	>20	18
11	>20	>20	>20	>20	>20	>20
19	>20	>20	>20	>20	>20	>20
26	>20	>20	>20	>20	>20	>20
48	>20	>20	>20	>20	>20	>20
163	>20	>20	>20	>20	>20	>20
185	>20	19	>20	>20	>20	>20
339	>20	>20	>20	>20	>20	>20
348	18	>20	>20	>20	>20	>20

Ensayo de electrofisiología con *patch-clamp* (pinza de tensión) del canal hERG

La disfunción de los canales iónicos cardíacos puede conducir, en algunos casos, a arritmias cardíacas. Por ese motivo, se recomienda o hasta sería obligatoria (hERG) la investigación de los efectos de los compuestos sobre los canales iónicos cardíacos, según los lineamientos de farmacología de seguridad¹. El canal de potasio hERG es el blanco más importante para una prolongación QT inducida por fármacos^{2,3}, que es un efecto secundario indeseado que puede conducir al tipo de arritmias *torsade de pointes* que pueden ser una amenaza para la vida.

¹ The ICH Steering Committee, The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals, S7B, 10 de junio de 2004

² Roden, DM., New England Journal of Medicine, 350 10; 2004: 1013-1022.

³ Netzer, R., Ebner, A., Bischoff, U., Pongs, O., Drug Discovery Today, 2001, 6, 78-84.

El objetivo de este ensayo fue evaluar si un compuesto de prueba tiene un efecto intrínseco sobre la corriente de K⁺ hERG en células HEK293 transfectadas de manera estable. El compuesto de prueba se evaluó *in vitro* a concentraciones de 0,1, 1 y 10 µmol/l (aproximadamente 5-6 minutos por concentración).

Se utilizó la técnica de pinza de voltaje en célula completa (sistema automático de 8 canales: Patchliner, Nanion, Alemania) con el software PatchControlHT (Nanion) para controlar el sistema Patchliner y para manejar la adquisición y el análisis de los datos. El control de la pinza de voltaje fue provista por dos amplificadores EPC-10 Quadro bajo el control del software PatchMasterPro (ambos de: HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania) y con chips (Nanion) de resistencia media NPC-16 (~2 MW) que sirven como sustrato plano a temperatura ambiente. Las corrientes de cola entrantes mediadas por hERG se generaron mediante pasos de voltaje hiperpolarizantes de +20 mV a -120 mV (duración 500 ms); el potencial de retención era de -80 mV, el potencial de activación era de +20 mV

(duración 1000 ms), el protocolo de la pinza (clamp) se repitió cada 12 s. Composición de la solución extracelular (en mmol/l): NaCl 140, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, glucosa 5, HEPES 10, pH 7,4 (NaOH); composición de la solución intracelular (en mmol/l): NaCl 10, KCl 50, KF 60, EGTA 20, HEPES 10, pH 7,2 (KOH). Los efectos del compuesto de prueba se compararon con los valores control de prefármaco (es decir, en ausencia del compuesto de prueba) y con aquellos inducidos por el control positivo E-4031, un bloqueante potente y selectivo del canal de K⁺ hERG (Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK, *Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current; Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents*; *J Gen Physiol* 1990; 96: 195-215).

La exposición de células HEK293 transfectadas de manera estable con el canal de K⁺ hERG al compuesto de prueba se asoció con una inhibición dependiente de la concentración de la amplitud de la corriente de cola mediada por hERG. Se utilizó la concentración (μM) del compuesto de prueba que alcanzó concentraciones inhibitorias medio máximas (CI₅₀) para evaluar si el compuesto de prueba tiene un efecto intrínseco sobre la corriente de K⁺ hERG. Los ejemplos más preferidos de la presente invención tienen un valor CI₅₀ hERG > 5 μM.

Modelo de CFA en rata *in vivo*

Se usaron ratas macho Sprague Dawley. La hiperalgesia mecánica se indujo mediante inyección de 25 μl de adyuvante de Freund completo (CFA) en la superficie plantar de una pata posterior. La hiperalgesia mecánica se midió usando el aparato de medición de la aplicación de presión (Ugo Basile, Gemonio, Italia). Brevemente, se aplicó presión linealmente creciente a un área de ~ 50 mm² del lado plantar de la pata posterior hasta que se observa una respuesta de conducta (retiro de la pata) o hasta que la presión alcanzó 1000 gf. La presión a la cual se produjo la respuesta de conducta se registró como el "Umbral de Retiro de Pata" (PWT). Se determinaron ambos PWT de inyección de CFA y contralaterales para cada rata, en cada grupo de tratamiento y en cada punto de tiempo de los estudios. La prueba de hiperalgesia mecánica se condujo antes de inyectar CFA, 22 horas después del tratamiento con CFA (nivel basal prefármaco) y 2, 4 y 6 horas después de administrar las dosis de compuesto. Los compuestos fueron administrados 24 horas después de la inyección de CFA. Los datos se expresaron como el PWT promedio para cada grupo de tratamiento y en cada punto de tiempo. Los datos fueron analizados mediante un ANOVA de dos vías con mediciones repetidas (tiempo x tratamiento). Se condujo una comparación planificada de las medias (cada una *versus* el vehículo) usando una prueba *post hoc* de Dunnett, siempre que se detectara un efecto importante. Cuando los valores p eran menores que 0,05 se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos.

Los modelos de eficacia preclínicos *in vivo*, tal como el modelo de CFA en rata *in vivo*, se usan en el descubrimiento de fármacos para evaluar la respuesta de eficacia y para demostrar la duración de acción deseable de los nuevos candidatos de fármacos. Los ejemplos más preferidos de la presente invención muestran una eficacia de CFA en rata *in vivo* en la medición del 'Umbral de retiro de pata 6 horas de post-fármaco' cuando se administran dosis de 3 mg/kg p.o.

Tabla 5: Datos de PWT en el modelo de CFA en rata *in vivo* para los compuestos de prueba

Ejemplo	CI ₅₀ del receptor P2X3 humano	Umbral de retiro de pata, 6 hora después de vehículo	Dosis (p.o.)	Umbral de retiro de pata, 6 horas después del fármaco
11	8 nM	514 ± 34 gf	3 mg/kg	639 ± 48 gf (*)
48	14 nM	430 ± 22 gf	3 mg/kg	817 ± 69 gf (****)
185	4 nM	489 ± 22 gf	3 mg/kg	630 ± 81 (*)
348	7 nM	512 ± 15 gf	3 mg/kg	633 ± 59 gf (*)
333 (WO2009110985)	14 nM	426 ± 20 gf	3 mg/kg	565 ± 74 gf (ns)
333 (documento WO2009110985)	14 nM	452 ± 23 gf	3 mg/kg	549 ± 42 (ns)
* p<0,05, **** p< 0,0001, prueba post-hoc de Dunnett, diferentes del grupo de vehículo, ns: no significativo				

Tabla 6: Datos de PWT del modelo de CFA en rata *in vivo* para el ejemplo 348 a dosis menores

Ejemplo	Cl ₅₀ del receptor P2X3 humano	Umbral de retiro de pata 6 hora después de vehículo	Dosis (p.o.)	Umbral de retiro de pata 6 horas después del fármaco
348	7 nM	512 ± 15 gf	3 mg/kg	633 ± 59 gf (*)
348	7 nM	512 ± 15 gf	1 mg/kg	601 ± 28 gf (**)
348	7 nM	512 ± 15 gf	0,3 mg/kg	599 ± 47 gf (*)
* p<0,05, ** p< 0,01, prueba post-hoc de Dunnett, diferente del grupo de vehículo, ns: no significativo				

Modelo de CFA en ratón *in vivo*

Se usaron ratones hembra C57BL/6 para evaluar los efectos de antagonistas del receptor P2X3 sobre la hiperalgesia mecánica inducida por CFA. Se inyectaron 30 µl del adyuvante de Freund completo (CFA, 1 mg/ml) en la superficie plantar de una pata posterior. La hiperalgesia mecánica se midió usando filamentos de von Frey. Brevemente, los filamentos de von Frey se usaban para estimular la pata posterior del animal y se midió la respuesta de conducta dependiendo de la fuerza del filamento de von Frey utilizado. La fuerza del filamento se expresó en [g] y se registró el umbral cuando se observaba una respuesta del animal. Se determinaron ambos umbrales de respuesta contralateral y de inyección con CFA para cada ratón y en cada grupo de tratamiento 72 h después de la inyección de CFA. La aplicación del compuesto se realizó p.o. b.i.d., comenzando una hora antes de la inyección de CFA. Los datos se expresaron como el umbral promedio para cada grupo de tratamiento. Los datos se analizaron mediante un ANOVA de una vía para los diferentes grupos de dosis. Se condujo una comparación planificada de las medias (cada una *versus* el vehículo) usando una prueba *post hoc* de Dunnett, siempre que se detectara un efecto importante. Cuando los valores p eran menores que 0,05 se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos.

Ejemplo	Dosis	Modelo de eficacia con CFA en ratón
Vehículo		0,179 g ± 0,044
11	25 mg/kg p.o.	0,682 g ± 0,122 (*)
* p<0,05 diferente del grupo de vehículo		

Modelo de dispareunia en rata

La dispareunia se indujo quirúrgicamente en ratas hembra Sprague Dawley por autotransplante en arterias abdominales de pequeños fragmentos de cuerno uterino, que crecen formando quistes vascularizados. Se utilizó la respuesta visceromotora (VMR) a la distensión vaginal en animales conscientes como una medida objetiva de sensibilidad vaginal.

Brevemente, animales en fase de estro recibieron implantes quirúrgicos de biopsias de cuerno uterino izquierdo (3 x 3 mm) alrededor de arterias mesentéricas en cascada alternadas que suministran al intestino delgado (4 fragmentos) y sobre la pared del colon distal (2 fragmentos). Para medir la respuesta de VMR, se suturaron 2 electrodos de alambre recubiertos con Teflon en el músculo abdominal oblicuo externo y se tunelizaron subcutáneamente exteriorizándolos por la base del cuello para su acceso futuro. El día de la evaluación del VMR, se insertó un pequeño balón lubricado (1 cm de longitud) en el canal medio-vaginal. El catéter de balón se aseguró a la base de la cola y se conectó a un dispositivo temporal/controlador de volumen (bomba de infusión) para la distensión del balón. El balón vaginal se infló a intensidades de distensión escalonadas (incrementos de 0,05 ml cada 20 seg) hasta un volumen máximo de 0,8 ml. Los electrodos se conectaron a un amplificador (Animal Bio Amp, ADInstruments) y se registró la señal electromiográfica abdominal usando un sistema de adquisición de datos (PowerLab, ADInstruments) para el análisis fuera de línea usando LabChart versión 7. El número de contracciones del músculo abdominal se contó manualmente para cada paso de distensión de 0,1 ml, como un índice del dolor vaginal.

Se administró el ejemplo 11 o vehículo por vía oral, dos veces por día (b.i.d.), durante 2 semanas consecutivas, de la semana 4 a la semana 5 después del implante de los fragmentos de cuerno uterino. El Ejemplo 11 se administró a dosis de 15 mg/kg b.i.d. y el vehículo (Tween 80/0,5 % de carboximetilcelulosa en agua (5/95, vol/vol)), se administró a dosis de 5 ml/kg b.i.d. Luego se condujeron las pruebas de VMR/distensión vaginal 5 (con fármaco) y 6 (sin fármaco) semanas después del implante, cuando los animales ya se encontraban en la fase de proestro.

Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como la media $\pm$ desviación estándar (d.e.), para el número (n) de ratas medidas por grupo. Los análisis se condujeron con el software GraphPad Prism 6.03. Se analizaron dos (2) parámetros por cada animal: 1) se calculó el número acumulado de contracciones abdominales y se graficó contra el volumen de distensión vaginal; 2) se calculó la correspondiente área bajo la curva (AUC) usando GraphPad Prism versión 6.03. Se condujo una prueba de Grubbs con valores AUC individuales para revelar las potenciales desviaciones. Se utilizó análisis de la varianza de dos vías (ANOVA) de mediciones repetidas para analizar el número acumulado de contracciones (volumen de distensión x tratamiento). Se condujo una comparación planificada de las medias (volumen equivalente *versus* el vehículo) usando una prueba *post hoc* de Bonferroni, siempre que se detectara un efecto importante. Se utilizó una prueba *t* no paramétrica de Mann-Whitney para comparar las medias de AUC *versus* vehículo. Cuando los valores *p* eran menores que 0,05 se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos.

Resultados

En los animales tratados con vehículo (5 ml/kg oral, b.i.d.), el número acumulado de contracciones abdominales aumentaba en función del volumen de distensión vaginal, 5 y 6 semanas después del implante de los fragmentos de cuerno uterino, lo cual confirma la existencia de hiperalgesia vaginal. Los animales tratados con el ejemplo 11 (15 mg/kg oral, b.i.d. durante 2 semanas) presentaron una menor hiperalgesia vaginal en comparación con los animales tratados con vehículo. Aún más, se observó una disminución en el número acumulado de contracciones abdominales como respuesta al volumen de distensión equivalente, asociada con una disminución significativa en el correspondiente AUC (véase la siguiente tabla). Esta disminución en la hiperalgesia vaginal se observó 5 semanas después del implante ($p < 0,05$), mientras los animales aún recibían tratamiento con el fármaco y 6 semanas después ($p < 0,01$), cuando los animales ya no recibían tratamiento con el fármaco.

	Grupo de tratamiento	
Tiempo de postimplante	Vehículo (5 ml/kg oral, b.i.d. durante 2 semanas)	Ejemplo 11 (15 mg/kg oral, b.i.d. durante 2 semanas)
5 semanas	4,56 $\pm$ 3,20 (14)	2,08 $\pm$ 1,63* (14)
6 semanas	3,83 $\pm$ 2,54 (15)	1,64 $\pm$ 1,53** (17)

El efecto del ejemplo 11 sobre las áreas bajo la curva (AUC, trazado del número acumulado individual de contracciones abdominales contra el volumen de distensión vaginal) 5 y 6 semanas después del implante de los fragmentos de cuerno uterino. Los datos representan la media $\pm$ d.e. (n en cada grupo). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, diferente del grupo de vehículo.

Farmacocinética *in vivo* en ratas, perros y monos

Para los experimentos farmacocinéticos *in vivo*, los compuestos de prueba fueron administrados a ratas macho Wistar, perros Beagle o monos *Cynomolgus* por vía intravenosa a dosis de entre 0,3 y 1 mg/kg y por vía intragástrica a dosis de entre 0,5 y 10 mg/kg formuladas como soluciones usando solubilizantes, tal como PEG400, en cantidades bien toleradas.

En las ratas también se aplicaron administraciones de casetes de hasta 3 compuestos administradas juntas a dosis bajas.

Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de prueba fueron administrados en las ratas macho como un bolo i.v. y en perros y monos como una infusión corta (15 min). Se tomaron muestras de sangre, por ejemplo, a los 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de las dosis, de la vena yugular (ratas) o de la vena safena (perros, monos). Para la farmacocinética después de la administración intragástrica, los compuestos de prueba fueron administrados por vía intragástrica a ratas, perros y monos en ayuno. Se tomaron muestras de sangre, por ejemplo, a los 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de las dosis. Se recolectó sangre en tubos con litio-heparina (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomaron alícuotas de 100 μ l del sobrenadante (plasma) y se hicieron precipitar por adición de 400 μ l de acetonitrilo frío y se congelaron a -20 °C durante la noche. A continuación, las muestras se descongelaron y centrifugaron a 3000 rpm, a 4 °C durante 20 minutos. Las alícuotas de los sobrenadantes se tomaron para las pruebas analíticas usando un sistema de CLAR Agilent con detección por CLEM/EM. Los parámetros PK se calcularon mediante análisis no compartamental usando un software para cálculos de PK, (por ejemplo, Phoenix WinNonlin®, Certara USA, Inc.).

Parámetros PK derivados de los perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma (en l/kg/h): depuración total del plasma del compuesto de prueba calculada por dosis (en μ g/kg) dividida por el área bajo la curva de concentración-tiempo desde $t = 0$ h hasta infinito (extrapolado) (AUCinf en μ g*h/l); CLsangre: depuración total de la sangre del compuesto de prueba: CLplasma*Cp/Cb (en l/kg/h), en el que Cp/Cb es la relación entre las

concentraciones del compuesto de prueba en plasma y en sangre. Los parámetros PK tomados o calculados directamente a partir de los perfiles de concentración- tiempo después de i.g.: $C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática máxima (tomada directamente del perfil en mg/l); $C_{m\acute{a}xnorm}$: $C_{m\acute{a}x}$ dividida por la dosis administrada (en kg/l); $T_{m\acute{a}x}$: punto de tiempo en el cual se observó la $C_{m\acute{a}x}$ (en h). Parámetros calculados a partir de ambos perfiles de concentración-tiempo, i.v. y i.g.: AUC_{norm} : área bajo la curva de concentración-tiempo de $t = 0$ h a infinito (extrapolado) dividida por la dosis administrada (en kg*h/l); $AUC(0-t\acute{u}ltime)_{norm}$: área bajo la curva de concentración-tiempo de $t = 0$ h al último punto de tiempo en el cual se pudieron medir concentraciones en plasma dividida por la dosis administrada (en kg*h/l); $t_{1/2}$: vida media terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUC_{norm} después de la administración intragástrica dividida por la AUC_{norm} después de la administración intravenosa (en %).

La farmacocinética describe la relación entre la dosis y la concentración de fármaco no unido en el sitio de acción y el transcurso de tiempo de la concentración del fármaco en el cuerpo. La disposición del fármaco es un término amplio que abarca todos los procedimientos que el cuerpo emplea en el manejo de sustancias químicas extrañas (incluyendo fármacos). Abarca absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

La vida media terminal ($t_{1/2}$) después de administrar dosis por vía oral e intravenosa y la biodisponibilidad (BA) son importantes propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Los ejemplos preferidos de la presente invención presentan una vida media de eliminación ≥ 6 horas y una biodisponibilidad ≥ 50 % en perros. Los ejemplos más preferidos de la presente invención tienen una vida media de eliminación ≥ 7 horas y una biodisponibilidad ≥ 70 % en perros.

Tabla 7: Propiedades farmacocinéticas en perros de los compuestos de prueba

Ejemplo	Dosis (p.o.)	Dosis, i.v.	Perros, $t_{1/2}$ p.o. [hora]	Perros, $t_{1/2}$ i.v. [hora]	Perros, biodisponibilidad (BA) [%]
11	1 mg/kg	0,5 mg/kg	12	8,8	70
348	1 mg/kg	0,5 mg/kg	9,4	11	74

Vejiga hiperactiva inducida por ciclofosfamida (ratas)/cistitis inducida por ciclofosfamida (ratas)

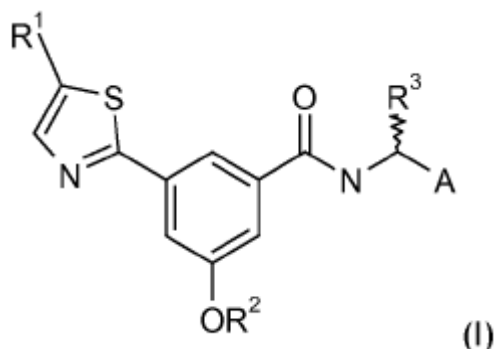
La finalidad de este estudio es evaluar la eficacia de antagonistas del receptor P2X3 sobre la vejiga hiperactiva así como sobre la cistitis en ratas tratadas con ciclofosfamida.

La configuración experimental es una adaptación de un protocolo descrito previamente (Lecci A y col., *Br J Pharmacol* 130: 331-38, 2000).

Brevemente, se albergan ratas hembra Sprague Daley (~ 200 g) bajo condiciones normales para ratas de laboratorios bajo un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h. El compuesto de prueba es administrado por gavaje oral (30 mg/kg) una hora antes de la aplicación de ciclofosfamida (100 mg/kg) mediante inyección i.v.. Después de otras 1,5 horas después de la administración de ciclofosfamida, cada rata es transferida a una jaula metabólica y se registra la frecuencia de vaciado durante las siguientes 15 horas. Se registra la micción/por hora y se calcula el AUC durante la fase plateau de la micción (4-10 horas después de la transferencia a las jaulas metabólicas) para cada animal con el programa GraphPad Prism 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

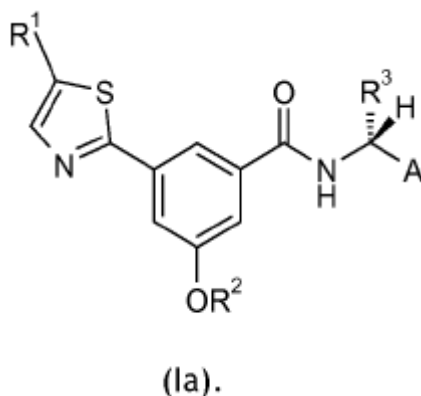


en la que

- 5 R¹ representa alquilo C₁-C₄;
 R² representa tetrahidrofuran-3-ilo sin sustituir,
 R³ representa alquilo C₁-C₄;
 A representa CF₃-pirimidinilo;

o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (Ia):



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que

R¹ representa metilo o etilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que R³ representa metilo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A representa 2-CF₃-pirimidin-5-ilo.

6. Um compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo o (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo sin sustituir.

20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² representa (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo sin sustituir.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, concretamente 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida;
 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida.

25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, concretamente 3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]benzamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato, una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo o una mezcla de los mismos y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un enantiómero, diastereómero, racemato, hidrato, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

10 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la enfermedad es una enfermedad seleccionada entre el grupo de enfermedad, afección o trastorno genitourinario, gastrointestinal, respiratorio o relacionado con el dolor; enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea, dispareunia y endometriosis; dolos asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas son dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; patologías de tracto urinario asociadas con obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria (capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés o hiperreactividad de la vejiga); hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con una vejiga hiperactiva, e los que dichos síntomas son mayor frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis; hipersensibilidad de la vejiga idiopática; epilepsia; ataques parciales y generalizados; trastornos respiratorios que incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, broncoespasmo, tos crónica y similares; trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea predominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; infarto de miocardio, trastornos lipídicos y enfermedades asociadas con dolor seleccionadas entre el grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (síndrome del intestino irritable), artritis (osteoartritis, artritis reumatoide), quemaduras, migrañas o cefaleas

15 25 en racimo, lesiones de nervios, neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, lesión traumática de nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por VIH y tratamiento de VIH, prurito.

30 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad está asociada con síndromes de dolor que incluyen dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el síndrome de dolor se selecciona entre el grupo de dolor inflamatorio, dolor por cirugía, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor central, dolor debido al síndrome de la boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, cefaleas en racimo, dolor debido a lesión en los nervios, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a intoxicación, dolor debido a lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido a infecciones víricas, parasitarias o bacterianas, dolor debido a lesión traumática de los nervios, dolor debido a lesiones postraumáticas, dolor debido a fracturas o lesiones deportivas, dolor debido a neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de las fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, dolor lumbar crónico, dolor del miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas y dolor asociado con cáncer, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por VIH y tratamiento de VIH y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino, (síndrome del intestino irritable) y artritis (osteoartritis, artritis reumatoide).

35 40

45 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad es una enfermedad seleccionada entre el grupo de enfermedad ginecológica, dismenorrea, dispareunia, endometriosis, dolor asociado con endometriosis, síntomas asociados con endometriosis, disuria o disquecia.