

DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR HEPÁTICO

X

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Nros. 62/940.061 y 63/106.293, presentadas el 25 de noviembre de 2019 y el 27 de octubre de 2020, respectivamente, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10 LISTADO DE SECUENCIAS.

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias, que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La copia ASCII, creada el 17 de noviembre de 2020, se denomina PAT058697-WO-PCT_SQL_ST25, y tiene un tamaño de 2720 bytes.

15

CAMPO DE LA INVENCION.

En el presente documento se proporcionan nuevos derivados de 1,2,4-oxadiazol que actúan como agonistas del receptor hepático X, así sus como composiciones farmacéuticas, y usos para el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

La película lagrimal humana se compone de tres capas. La capa de moco recubre la córnea formando una base para que la película lagrimal pueda adherirse al ojo. La capa acuosa media proporciona humedad y suministra oxígeno y otros nutrientes importantes a la córnea. La capa lipídica exterior es una película oleosa que sella la película lagrimal en el ojo y ayuda a prevenir la evaporación de las capas inferiores.

25

Una gran parte de los lípidos que contribuyen a la película lagrimal se producen en la glándula de Meibomio, que es un tipo de glándula exocrina holocrina, en el borde del párpado dentro de la placa tarsal. Las glándulas de Meibomio son las principales responsables de la generación de lípidos, y las secreciones anormales de lípidos en estas glándulas pueden afectar las diversas funciones requeridas de la película lagrimal. Por ejemplo, la capa de lípidos de la película lagrimal evita la evaporación, reduce la tensión superficial de las lágrimas de modo de evitar el desbordamiento de las lágrimas desde el borde del párpado, y los lípidos de la película lagrimal también juegan un rol en la capacidad de la película lagrimal para extenderse sobre la superficie ocular, y por lo tanto, influyen en la interacción entre el párpado y la superficie ocular para evitar daños en cualquiera de las superficies. Todas estas propiedades de la película lagrimal están

30

35

afectadas por los lípidos aportados por la glándula de Meibomio a la superficie ocular para ser incorporados a la película lagrimal.

La disfunción de las glándulas de Meibomio puede conducir a una insuficiencia de lípidos que desestabiliza la película lagrimal y provoca una disminución del tiempo de rotura de la película lagrimal y ojo seco por evaporación (véase, por ejemplo, Sullivan et al., Ann. NY Acad. Sci., 966, 211 –222, 2002). La disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD, conforme a sus siglas en inglés), también conocida como meibomitis, blefaritis posterior o inflamación de las glándulas de Meibomio, es una anomalía crónica y difusa de las glándulas de Meibomio, caracterizada comúnmente por obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular (Nelson J. D., et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 1930–7). La MGD se caracteriza además por secreciones de la glándula de Meibomio con mayor viscosidad y temperatura de fusión, así como una capa de lípidos lagrimales subóptima que no puede evitar la evaporación de las lágrimas. Puede resultar en alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedad de la superficie ocular. La MGD a menudo causa ojo seco, y puede contribuir a la blefaritis. Existe una gran necesidad médica insatisfecha con MGD sintomática en ~ 3,5% de la población, que se presenta en hasta ~ 70% de los pacientes con enfermedad del ojo seco por evaporación.

La MGD también puede caracterizarse por un aumento del punto de fusión de los lípidos, lo que provoca la solidificación de los lípidos y la obstrucción de la secreción de la glándula de Meibomio. Esto puede resultar en quistes, infecciones y disminución del contenido de lípidos en las lágrimas.

Los métodos comúnmente utilizados para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio incluyen compresas tibias en los márgenes de los párpados o tratamientos mecánicos que aplican calor y presión para hacer expresar las glándulas (p. ej., LipiFlow), o incluso, sondaje mecánico de los conductos de Meibomio. Otros tratamientos incluyen dispositivos infrarrojos para proporcionar tratamientos de luz pulsada intensa (IPL), o productos químicos a los márgenes de los párpados para inducir la fusión y secreción de lípidos lagrimales. Para la inflamación, se pueden usar glucocorticoides y antibióticos como penicilina, doxiciclina y tetraciclinas, aunque la FDA no ha aprobado ni los glucocorticoides ni los antibióticos para este uso. Además, estas terapias no son adecuadas para uso a largo plazo, o bien por los efectos secundarios o por la falta de eficacia demostrada. Existe una necesidad insatisfecha desde hace mucho tiempo de desarrollar tratamientos seguros y eficaces para el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio, que puedan mejorar la calidad de los lípidos y la película lagrimal.

Los receptores X del hígado (LXR) son factores de transcripción activados por ligandos de la superfamilia de receptores nucleares, y fueron descritos por primera vez por Willy, P. J., et al., "LXR, un receptor nuclear que define una vía de respuesta de retinoides distinta", Genes & Development 9: 1033–1045 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). Los LXR comprenden dos

isoformas (LXR alfa y LXR beta) que están altamente expresadas en la epidermis. LXR regula transcripcionalmente una serie de procesos implicados en la homeostasis de los lípidos, incluidos el transporte de colesterol y la síntesis de ácidos grasos. Por ejemplo, se ha informado que la estearoil-coenzima A desaturasa 1 (SCD1), la enzima necesaria para la biosíntesis de ácidos grasos monoinsaturados, es un objetivo transcripcional directo de LXR. Ver Shultz et al., Genes & Dev. 2000. 14: 2831–2838. Otras vías biológicas que están reguladas por estas acciones de LXR incluyen la estimulación de la síntesis de lípidos epidérmicos, que puede aumentar la formación, secreción y procesamiento de cuerpos lamelares en el estrato córneo, lo que conduce a la formación de membranas lamelares que regulan la permeabilidad de la barrera corneal. LXR también tiene una interacción compleja con las vías inflamatorias. Si bien LXR puede regular transcripcionalmente en forma descendente una serie de citoquinas inflamatorias, también puede ser regulado en forma descendente en sí mismo por vías inflamatorias. La capacidad de LXR para reducir la inflamación se ha explorado en indicaciones tales como la aterosclerosis, en la que los macrófagos juegan un rol en la patología.

En general, los tratamientos actuales para la disfunción de las glándulas de Meibomio no abordan de manera adecuada farmacológicamente la causa o patología de la enfermedad, y sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos o terapias.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN.

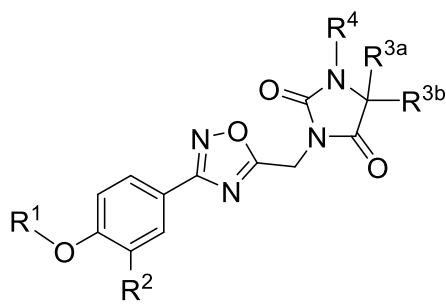
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, en donde los compuestos de la invención son agonistas de LXR que regulan en forma ascendente la estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1) en células cutáneas, y sorprendentemente, disminuyeron el punto de fusión de las secreciones de la glándula de Meibomio *in vivo*, de modo de aliviar así potencialmente la disfunción de la glándula de Meibomio. También se proporcionan en este documento métodos para tratar, prevenir o mejorar la disfunción de la glándula de Meibomio, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan en el presente documento los usos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir o mejorar la disfunción de la glándula de Meibomio. También se proporcionan en este documento métodos para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad del ojo seco por evaporación, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan en este documento los usos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad del ojo seco por evaporación.

Además se proporcionan en este documento métodos para tratar, prevenir o mejorar la disfunción de la glándula de Meibomio, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan en este documento los usos de un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir o mejorar la disfunción de la glándula de Meibomio.

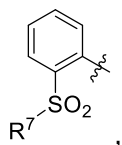
También se proporcionan en este documento métodos para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad del ojo seco por evaporación, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporcionan en este documento los usos de un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad del ojo seco por evaporación.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es



C₁–C₆alquilo,

fenilo, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R¹⁰, y el C₁–C₆alquilo está sustituido con uno o dos –CF₃;

R² es –CF₃ o Cl;

R^{3a} es

H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

R^{3b} es

5 H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un C₃–C₈cicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵;

10 o R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵;

15 R⁴ es C₁–C₆alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de:

R⁶,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

20 heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C₃–C₈cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

cada R⁵ es seleccionado de manera independiente de:

25 –C(=O)R⁸,

C₁–C₃alquilo,

C₃–C₈cicloalquilo, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

30 donde el C₁–C₃alquilo está opcionalmente sustituido con un R⁹, y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₃alquilo o –C(=O)R⁸;

cada R⁶ es seleccionado de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

R⁷ es

C₁–C₆alquilo,

35 –N(R¹²)₂,

C₃–C₈cicloalquilo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

donde el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, y el C₃–C₈cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

5 R⁸ es

C₁–C₆alquilo,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de

10 manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R¹²)₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R⁹ es

15 fenilo,

C₃–C₈cicloalquilo,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera

20 independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –OH;

R¹⁰ es C₁–C₆alquilo o C₁–C₆haloalquilo;

25 cada R¹¹ es seleccionado de manera independiente de

halógeno,

C₁–C₆haloalquilo,

C₁–C₆alcoxi,

–N(R¹³)₂,

30 –OH, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S;

cada R¹² es seleccionado de manera independiente de H y C₁–C₆alquilo, y

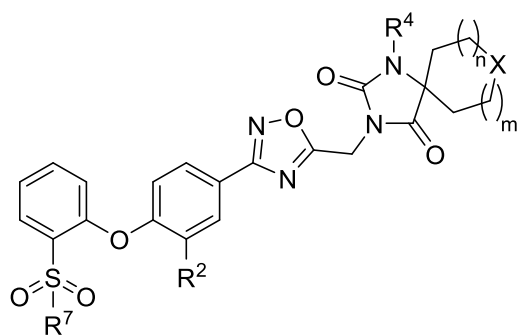
cada R¹³ es seleccionado de manera independiente de

35 H, y

C₁–C₆alquilo,

donde el alquilo está opcionalmente sustituido con –OH o C₁–C₆alcoxi.

En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia):

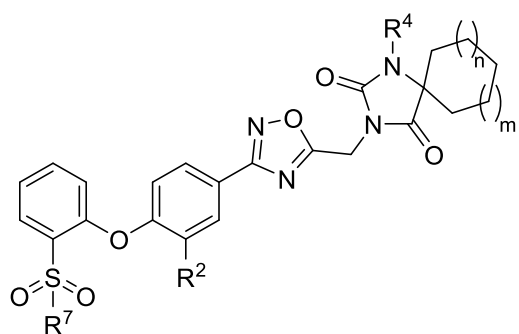


(Ia)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde X es NR⁵, O o CH₂, n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R², R⁴, R⁵ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

5

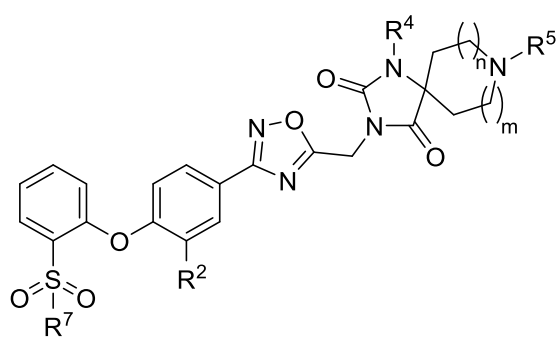
En una forma de realización el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R², R⁴ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

En una forma de realización el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ic):

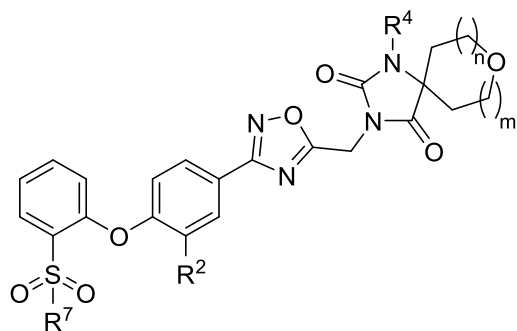


(Ic)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R², R⁴, R⁵ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

En una forma de realización el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Id):

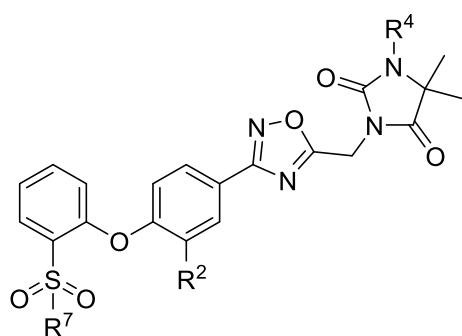
10



(Id)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R², R⁴ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

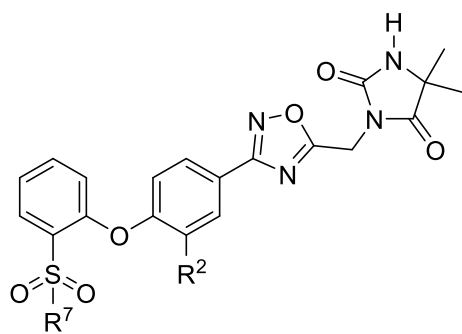
En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde R², R⁴ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

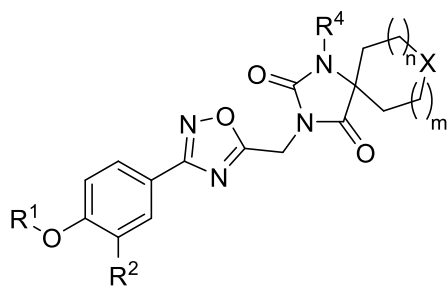
En otra forma de realización el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (If):



(If)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde R² y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ig):



(Ig)

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

R^1 es C_1 – C_6 alquilo, donde el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos – CF_3 ;

X es NR^5 , CH_2 , o O;

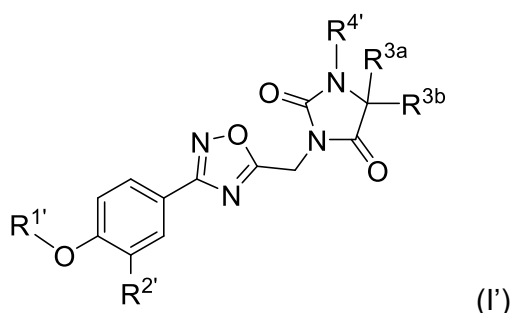
n es 0 o 1,

m es 0 o 1, y

donde todos los otros sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

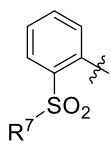
En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'):



o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

$R^{1'}$ es



C_1 – C_6 alquilo,

fenilo o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un $R^{10'}$, y el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos – CF_3 ;

$R^{2'}$ es C_1 – C_6 haloalquilo o halo;

$R^{4'}$ es

hidrógeno, o

C_1 – C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de:

R^6 ,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O y S,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C₃–C₈cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

R⁸ es

C₁–C₆alquilo,

C₁–C₆alquilo–COOH,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R^{12'})₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R^{10'} es C₁–C₆alquilo, C₁–C₆haloalquilo, o S–CF₃;

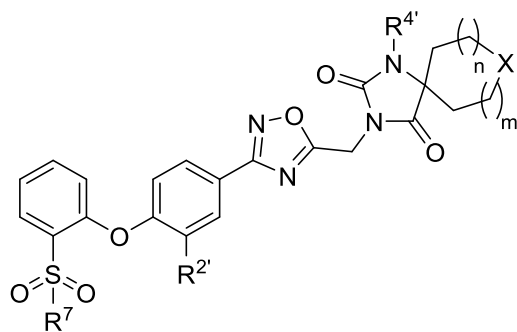
cada R^{12'} es seleccionado de manera independiente de hidrógeno,

C₁–C₆alquilo, y

–C(=O)R⁸; y

donde todos los otros sustituyentes son como se definen anteriormente en la presente memoria.

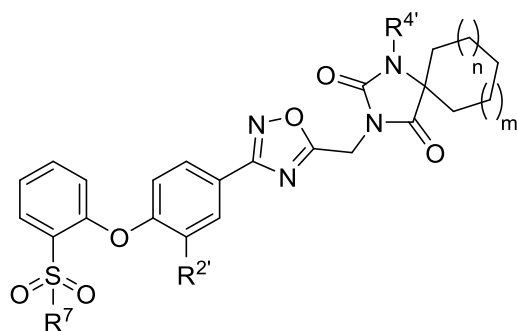
En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ia'):



(Ia')

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde X es NR⁵, O o CH₂, n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R^{2'}, R^{4'}, R⁵ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

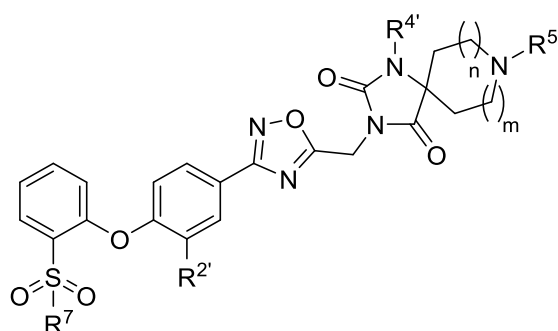
En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ib'):



(Ib')

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R^{2'}, R^{4'} y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

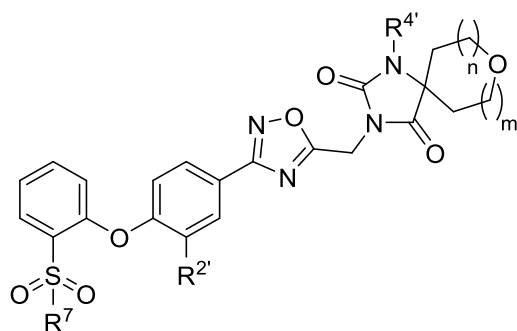
En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ic'):



(Ic')

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R^{2'}, R^{4'}, R⁵ y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

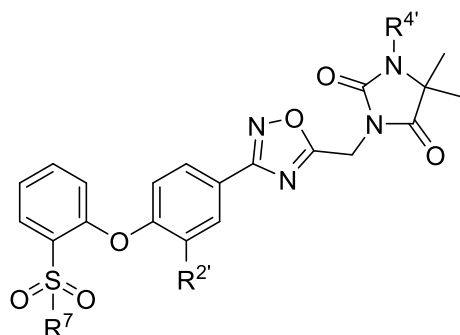
En una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Id'):



(Id')

o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1, y donde R^{2'}, R^{4'} y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

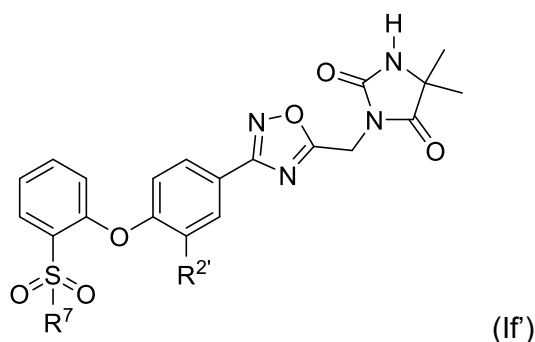
En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ie'):



(Ie')

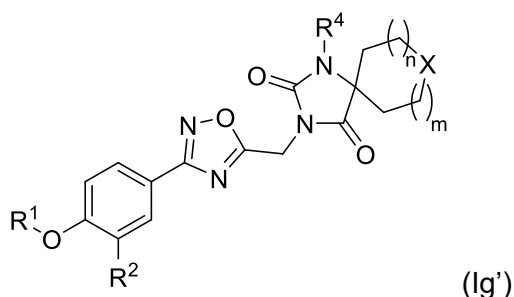
o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde $R^{2'}$, $R^{4'}$ y R^7 son como se definen en la presente memoria.

En otra forma de realización el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (If'):



5 o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde $R^{2'}$ y R^7 son como se definen en la presente memoria.

[001] En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ig'):



10 o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

R^1 es C_1 – C_6 alquilo, donde el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos – CF_3 ;

X es NR^5 , CH_2 , o O;

n es 0 o 1, y

15 m es 0 o 1,

donde todos los otros sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio que comprende la administración a un paciente que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable. del mismo.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio que comprende la administración de un compuesto de la invención, o una

sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesita dicho tratamiento. .

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato,
10 cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación que comprende la administración a un paciente que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal,
15 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación que comprende la administración de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la
20 fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el
25 tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación.

En otro aspecto, la invención proporciona una forma cristalina de 3-((3-(4-(2-
30 (isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, caracterizada por una difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos en ángulos 2-Theta seleccionados de $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, y $23,1 \pm 0,2$.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

FIG. 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, conforme a sus siglas en inglés) ilustrativo de la forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, designada aquí como Forma A, que muestra grados 2θ (2-theta) en el eje X y la intensidad en el eje Y. Listados más detallados de los picos de XRPD para la Forma A se exponen en la Tabla 1.

FIG. 2 proporciona un perfil ilustrativo de calorimetría de barrido diferencial (DSC, conforme a sus siglas en inglés) de la forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, designada aquí como Forma A. El gráfico de DSC traza el flujo de calor como una función de la temperatura de una muestra, donde el cambio de tasa de temperatura es alrededor de 10 K/min.

FIG. 3 proporciona un perfil ilustrativo de análisis termogravimétrico (TGA, conforme a sus siglas en inglés) de la forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, designada aquí como Forma A. El perfil de TGA grafica la pérdida porcentual de peso de la muestra, como una función de la temperatura, donde el cambio de tasa de temperatura es alrededor de 10 K/min.

FIG. 4 demuestra la disminución en la temperatura de fusión de las secreciones de la glándula de Meibomio medida con la administración de compuestos ejemplares (compuesto 57 y compuesto 8) a ojos de rata en una concentración del 1%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA.

En este documento se describen diversas formas de realización enumeradas de la presente invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención

Definiciones.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada completamente saturado. En determinadas formas de realización, un grupo alquilo es un "C₁-C₂alquilo", "C₁-C₃alquilo", "C₁-C₄alquilo", "C₁-C₅alquilo", "C₁-C₆alquilo", "C₁-C₇alquilo", "C₁-C₈alquilo", "C₁-C₉alquilo" o "C₁-C₁₀alquilo", donde los términos "C₁-C₂alquilo", "C₁-C₃alquilo", "C₁-C₄alquilo", "C₁-C₅alquilo", "C₁-C₆alquilo", "C₁-C₇alquilo", "C₁-C₈alquilo", "C₁-C₉alquilo" y "C₁-C₁₀alquilo", como se usan aquí, se refieren a un grupo alquilo que contiene por lo menos 1, y como máximo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-

butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilohexilo, 2,2- dimetilopentilo, 2,3-dimetilopentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo.

El término "alcoxi", como se usa aquí, se refiere a $-O-$ alquilo o $-alquilo-O-$, donde el grupo "alquilo" es como se define en la presente memoria. En ciertas formas de realización, un grupo
5 alcoxi es un " C_1-C_2 alcoxi", " C_1-C_3 alcoxi", " C_1-C_4 alcoxi", " C_1-C_5 alcoxi", " C_1-C_6 alcoxi", " C_1-C_7 alcoxi", " C_1-C_8 alcoxi", " C_1-C_9 alcoxi" o " C_1-C_{10} alcoxi", donde los términos " C_1-C_3 alcoxi", " C_1-C_4 alcoxi", " C_1-C_5 alcoxi", " C_1-C_6 alcoxi", " C_1-C_7 alcoxi", " C_1-C_8 alcoxi", " C_1-C_9 alcoxi" y " C_1-C_{10} alcoxi", como se usan aquí se refieren a $-O-C_1-C_2$ alquilo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-O-C_1-C_4$ alquilo, $-O-C_1-C_5$ alquilo, $-O-C_1-C_6$ alquilo, $-O-C_1-C_7$ alquilo, $-O-C_1-C_8$ alquilo, $-O-C_1-C_9$ alquilo o $-O-C_1-C_{10}$ alquilo, respectivamente. Ejemplos no limitativos de grupos "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi,
10 n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi, decoxi y similares.

El término " C_3-C_8 cicloalquilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico completamente saturado, que tiene 3 a 8 átomos de carbono como miembros de anillo. Ejemplos no limitativos de dichos grupos " C_3-C_8 cicloalquilo" incluyen
15 grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "haloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un alquilo como se define en este documento, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo halo como se define en este documento. El haloalquilo puede ser
20 monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido el perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 6, 4, 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un
25 perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halo, por ejemplo, trifluorometilo. Los grupos haloalquilo representativos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo que tienen por lo menos un hidrógeno sustituido con halógeno, como cuando el halógeno es flúor: CF_3CF_2- , $(CF_3)_2CH-$, CH_3-CF_2- , CF_3CF_2- , CF_3 , CF_2H- , $CF_3CF_2CH(CF_3)-$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2-$.
30

El término " C_1-C_6 haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere al respectivo " C_1-C_6 alquilo", como se define en este documento, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del " C_1-C_6 alquilo" está reemplazado por un átomo de halo. Los grupos C_1-C_6 haloalquilo
35 pueden ser mono C_1-C_6 halolquilo, en el que dichos grupos C_1-C_6 haloalquilo tienen un yodo, un bromo, un cloro o un flúor. Además, los grupos C_1-C_6 haloalquilo pueden ser di C_1-C_6 haloalquilo en

el que dichos grupos C₁–C₆haloalquilo pueden tener dos átomos de halo seleccionados independientemente de yodo, bromo, cloro o flúor. Además, los grupos C₁–C₆haloalquilo pueden ser poliC₁–C₆haloalquilo en el que dichos grupos C₁–C₆haloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de dos o más átomos halo diferentes. Dicho poliC₁–C₆haloalquilo puede ser perhaloC₁–C₆haloalquilo donde todos los átomos de hidrógeno del respectivo C₁–C₆alquilo han sido reemplazados por átomos halo, y los átomos halo pueden ser iguales o una combinación de diferentes átomos halo. Ejemplos no limitativos de grupos "C₁–C₆haloalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

Los términos "halo" o "halógeno" como se usan en la presente memoria se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "heteroarilo," como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I) y la Fórmula (I'). Los grupos heteroarilo pueden ser sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos fusionados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos de anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 8 a 10 átomos de miembro. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos sistemas de anillo en los que un anillo heteroarilo está fusionado con un anillo fenilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se usan en la presente memoria, incluyen benzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), purinilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, piridinilo (incluidos 2-, 3-, y 4-piridinilo), piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolilo, tiadiazolilo (incluido 1,3,4-tiadiazolilo), tienilo, triazinilo, y triazolilo.

El término "heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo", se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo.

El término "heteroátomo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "heterocicloalquilo," como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo cicloalquilo como se define aquí que tiene uno a dos átomos de carbono en la estructura de anillo reemplazados con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de N, NH, N¹², N^{12'},

O o S, donde R^{12} es H o C_1-C_6 alquilo y $R^{12'}$ es H, C_1-C_6 alquilo, o $-C(=O)R^8$. El término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene uno a dos miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , $NR^{12'}$, O o S", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros de anillo que es una estructura de anillo
5 hidrocarburo completamente saturado, monocíclico, que tiene 4 a 6 miembros de anillo, donde uno a dos de los miembros de anillo son seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , $NR^{12'}$, O o $-S-$, donde R^{12} es H o C_1-C_6 alquilo y $R^{12'}$ es H, C_1-C_6 alquilo, o $-C(=O)R^8$. Ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo, como se usan en la presente memoria, incluyen azetadinilo, azetadin-1-ilo, azetadin-2-ilo, azetadin-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-4-ilo,
10 tietanilo, tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, tietan-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-4-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrofurano-4-ilo, tetrahidrofurano-5-ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotien-4-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo, piperidin-6-ilo,
15 tetrahidropiranilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-5-ilo, tetrahidropiran-6-ilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-5-ilo, tetrahidrotiopiran-6-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, piperazin-5-ilo, piperazin-6-ilo, morfolinilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-5-ilo, morfolin-6-ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-5-ilo, tiomorfolin-6-ilo, oxatianoilo, oxatiano-2-ilo, oxatiano-3-ilo, oxatiano-5-ilo, oxatiano-6-ilo, ditianoilo, ditiano-2-ilo, ditiano-3-ilo, ditiano-5-ilo, ditiano-6-ilo, dioxolanilo, dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo, dioxolan-5-ilo, tioxanilo, tioxan-2-ilo, tioxan-3-ilo, tioxan-4-ilo, tioxan-5-ilo, ditiolanilo, ditiolan-2-ilo, ditiolan-4-ilo, ditiolan-5-ilo, pirazolidinilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo y pirazolidin-5-ilo.
25 ilo.

El término "opcionalmente sustituido", como se usa en este documento, indica que un grupo, como un alquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, puede estar sin sustituir, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I) y la Fórmula (I').

El término "amorfo", como se usa en este documento, se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o iones, que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo.
30

El término "sustancialmente el mismo", como se usa en este documento con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X, significa que se tienen en cuenta la posición típica del pico y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrarán alguna variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debido al grado de cristalinidad,
35

orientación preferida, superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deberían ser tomado como medida cualitativa solamente.

El término "sustancialmente pura", como se usa en este documento, cuando se usa en referencia a una forma, tal como la Forma A, significa un compuesto que tiene una pureza superior al 90% en peso, lo que incluye superior al 90% en peso, que incluye superior al 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y 99% en peso, y además incluye igual a alrededor de 100% en peso de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, sobre la base del peso del compuesto. El material restante comprende otras formas del compuesto, y/o impurezas de reacción, y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona puede considerarse sustancialmente pura en términos de que tiene una pureza superior al 90% en peso, medida por medios que en este momento son conocidos y generalmente aceptados en la técnica, donde el resto inferior al 10% en peso de material comprende otras formas de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

El término "polimorfo", como se usa aquí, se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

El término "oftálmicamente compatible", como se usa en este documento, se refiere a formulaciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos oculares del sujeto, incluidos seres humanos y animales, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "superficie ocular", como se usa en este documento, se refiere a la superficie externa del ojo, que comprende anatómicamente la córnea (con epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet, endotelio), conjuntiva y la unión corneoescleral, es decir, el limbo.

Los términos "administración" y "administrar" como se usan en este documento se refieren a la manera en que se presenta un compuesto proporcionado en este documento (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I')) a un sujeto.

El término "sujeto" o "paciente", como se usa en este documento, se refiere a un organismo vivo que padece una o más de las enfermedades o trastornos descritos aquí que se pueden tratar mediante la administración de una composición farmacéutica descrita en este documento. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales como perros, vacas, caballos, monos, cerdos, cobayas, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales

no humanos transgénicos). En determinadas formas de realización, el sujeto es un primate. En determinadas formas de realización, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, corre el riesgo de padecer, o potencialmente puede padecer una enfermedad descrita en el presente documento. En formas de realización particulares, el sujeto es un ser humano adulto de
5 por lo menos alrededor de 18 años de edad. En formas de realización particulares, el sujeto es un ser humano adulto de alrededor de 18 a alrededor de 75 años de edad. En algunas formas de realización, el sujeto es un niño humano de hasta alrededor de 18 años de edad.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, como se usan en este documento, se refieren a aliviar, retrasar, reducir, revertir o mejorar por lo menos un síntoma o
10 signo de una afección en un sujeto. En una forma de realización, el término "tratar" se refiere a aliviar, retrasar, reducir, revertir o mejorar por lo menos un síntoma o signo seleccionado de secreciones anormales de la glándula de Meibomio, disfunción de la glándula de Meibomio, ojo seco, secreciones de la glándula de Meibomio, enrojecimiento del márgenes de los párpados, ardor y/o picazón en el ojo de un sujeto, malestar ocular, erosión del epitelio corneal, tinción ocular y
15 conjuntival y reducción de la visión borrosa y/o turbia. El término "tratar" también puede significar detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una afección.

El término "prevenir" o "prevención" respecto de cualquier enfermedad o trastorno, como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o
20 retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

El término "composición farmacéutica", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para uso farmacéutico. Una composición
25 adecuada para uso farmacéutico puede ser estéril, homogénea y/o isotónica. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar en determinadas formas de realización en forma acuosa, por ejemplo, en una jeringa precargada u otro recipiente de monodosis o multidoses. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en este documento es oftálmicamente compatible y adecuada para la administración oftálmica a un sujeto humano
30 mediante, por ejemplo, aplicación tópica o local (en el ojo o párpado) u otros métodos conocidos de administración de fármacos.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, solventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes,
35 conservantes, agentes isotónicos, tamponantes, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes adecuados,

y combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22^a Ed. Pharmaceutical Press, 2013, págs. 1049–1070).

El término "placebo", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación oftálmica que incluye todos los componentes de la composición farmacéutica administrada, sin un compuesto proporcionado en el presente documento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, aumentará la actividad de una proteína o enzima, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, retardará o demorará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para agonizar LXR y por lo tanto aliviar, prevenir y/o mejorar por lo menos parcialmente la disfunción de la glándula de Meibomio. En otra forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en el presente documento que, cuando se administra a una célula, un tejido, un material biológico no celular o un medio, es eficaz para aumentar la actividad de LXR.

Los términos "inhibir" o "inhibición", como se usan en el presente documento, se refieren a la reducción o supresión de una afección, un síntoma o trastorno o una enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad biológica o proceso.

El término "receptor X hepático/del hígado " o "LXR" como se usa en este documento se refiere a un receptor nuclear implicado en la biosíntesis de colesterol. Como se usa en este documento, el término LXR se refiere tanto a las isoformas LXR α como LXR β de la proteína hallada en mamíferos y sus fragmentos.

El término "un sujeto necesita un tratamiento" se refiere a que dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida, con dicho tratamiento.

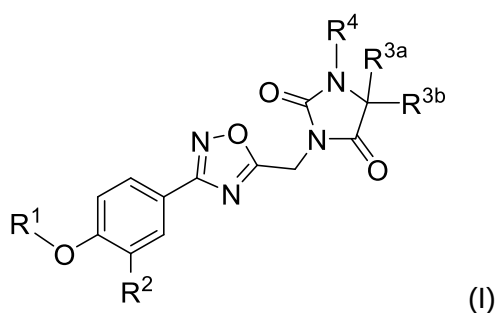
A menos que se especifique lo contrario, "un compuesto proporcionado aquí" o "compuestos proporcionados aquí" se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sus subfórmulas, que incluyen Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), y (Ig), compuestos de Fórmula (I') y sus subfórmulas, que incluyen Fórmula (Ia'), (Ib'), (Ic'), (Id'), (Ie'), (If'), y (Ig'), y cualesquiera compuestos y su sales ejemplificados, al igual que todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente etiquetados (que incluyen sustituciones de deuterio), así como sus restos formados inherentemente. En algunas formas de realización, un compuesto provisto aquí es en Forma A polimórfica. En algunas formas de realización, la Forma A se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de 7,2, 8,2, 10,7, 14,5, 15,0, 20,7, 21,8 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$ 2 θ . En algunas formas de realización, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que comprende dos, tres o cuatro picos

representativos seleccionados de 7,2, 8,2, 10,7, 14,5, 15,0, 20,7, 21,8 $\pm 0,2$ °2 θ . En otras formas de realización, la Forma A se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de la Fig. 1, como se muestra en la Tabla 1.

"Un", "una", "el/la" y términos similares como se usan en la presente memoria (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente.

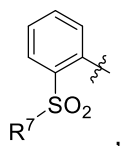
Compuestos de la invención.

La invención proporciona compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos,



donde:

R¹ es



C₁–C₆alquilo,

fenilo, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R¹⁰, y el C₁–C₆alquilo está sustituido con uno o dos –CF₃;

R² es –CF₃ o Cl;

R^{3a} es

H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

R^{3b} es

H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un C_3 – C_8 cicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R^5 ;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R^5 ;

R^4 es C_1 – C_6 alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de

R^6 ,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C_3 – C_8 cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$ y C_1 – C_3 alquilo;

cada R^5 es seleccionado de manera independiente de

$-C(=O)R^8$,

C_1 – C_3 alquilo,

C_3 – C_8 cicloalquilo, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

donde el C_1 – C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un R^9 , y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C_1 – C_3 alquilo o $-C(=O)R^8$;

cada R^6 es seleccionado de manera independiente de $-OH$ y C_1 – C_3 alquilo;

R^7 es

C_1 – C_6 alquilo,

$-N(R^{12})_2$,

C_3 – C_8 cicloalquilo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

donde el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , y el C_3 – C_8 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$;

R^8 es

C_1 – C_6 alquilo,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
5 consiste en –C(=O)OH, N(R¹²)₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R⁹ es

fenilo,

C₃–C₈cicloalquilo,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de
10 manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está
opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos
15 –OH;

R¹⁰ es C₁–C₆alquilo o C₁–C₆haloalquilo;

cada R¹¹ es seleccionado de manera independiente de

halógeno,

C₁–C₆haloalquilo,

20 C₁–C₆alcoxi,

–N(R¹³)₂,

–OH, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de
manera independiente de N, NH, NR¹², O o S;

25 cada R¹² es seleccionado de manera independiente de H y C₁–C₆alquilo, y

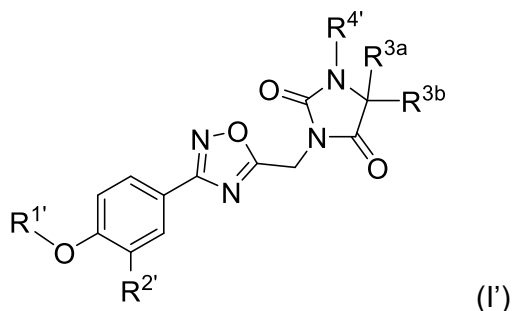
cada R¹³ es seleccionado de manera independiente de

H, y

C₁–C₆alquilo,

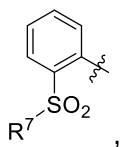
donde el alquilo está opcionalmente sustituido con –OH o C₁–C₆alcoxi.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'):



una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^{1'} es



5 C₁–C₆alquilo,
fenilo o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

10 donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R^{10'}, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –CF₃;

R^{2'} es C₁–C₆haloalquilo o halo;

R^{4'} es

hidrógeno, o

15 C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de:

R⁶,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

20 heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C₃–C₈cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

R^{8'} es

25 C₁–C₆alquilo,

C₁–C₆alquilo–COOH,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

30 heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R^{12'})₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R^{10'} es C₁–C₆alquilo, C₁–C₆haloalquilo, o S–CF₃;

35 cada R^{12'} es seleccionado de manera independiente de

hidrógeno,

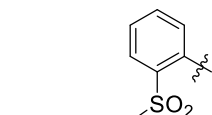
C₁–C₆alquilo, y

–C(=O)R⁸; y

donde todos los otros sustituyentes son como se definen anteriormente en la presente memoria.

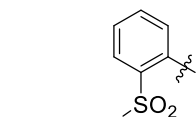
Diversas formas de realización de los compuestos de la invención se describen en la presente memoria. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas a fin de proporcionar formas de realización adicionales. Las siguientes formas de realización enumeradas son representativas de los compuestos de Fórmula (I) y compuestos de Fórmula (I') de la invención:

Forma de realización 1. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,



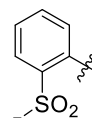
R¹ es R⁷, C₁–C₆alquilo, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R¹⁰, y el C₁–C₆alquilo está sustituido con uno o dos –CF₃.

Forma de realización 2. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,



R¹ es R⁷, C₁–C₆alquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un R¹⁰, y el C₁–C₆alquilo está sustituido con uno o dos –CF₃.

Forma de realización 3. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal,



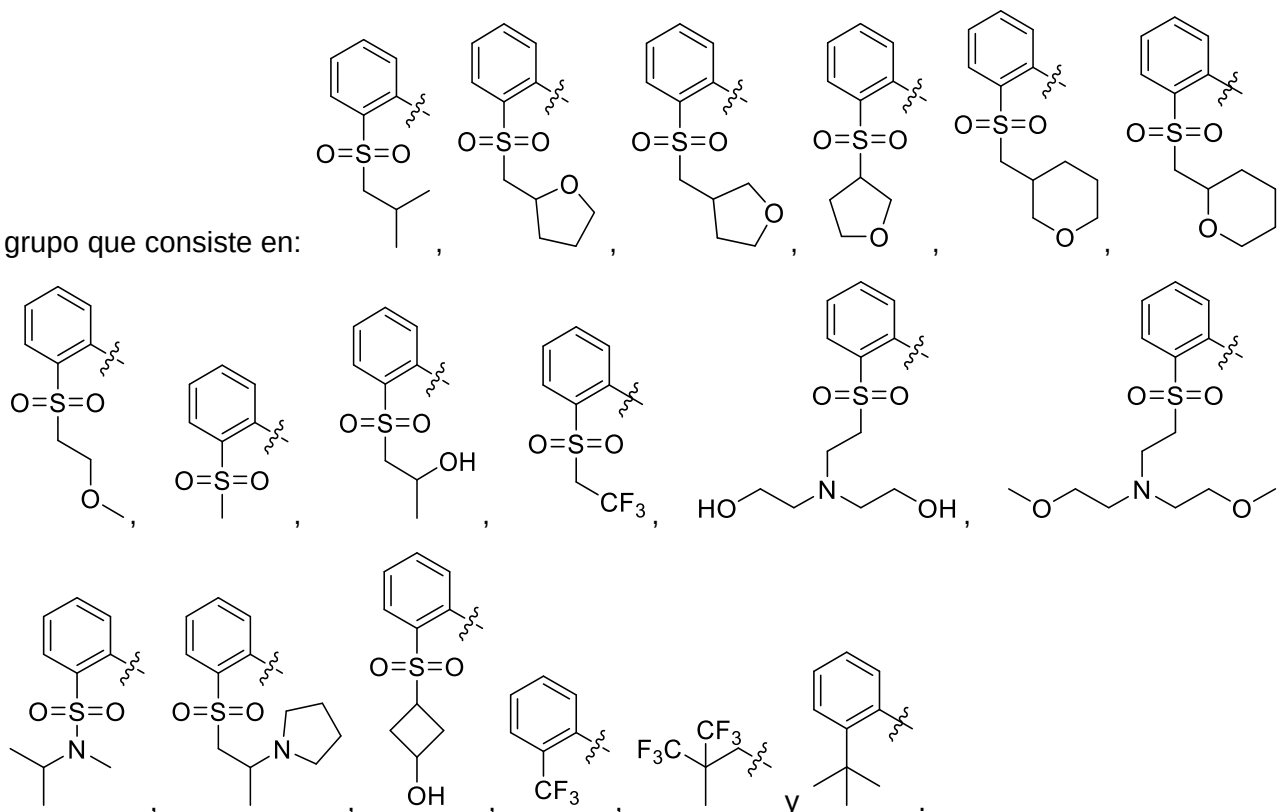
polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es R⁷.

Forma de realización 4. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es C₁–C₆alquilo sustituido con uno o dos –CF₃.

Forma de realización 5. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es fenilo sustituido con un R¹⁰.

Forma de realización 6. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es seleccionado del

grupo que consiste en:



Forma de realización 7.

El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal,

5 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde:

R^{3a} es H o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$; y

R^{3b} es H o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$.

Forma de realización 8.

El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal,

10 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde:

R^{3a} es H o C_1-C_6 alquilo sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$; y

R^{3b} es H o C_1-C_6 alquilo sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$.

Forma de realización 9.

El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal,

15 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde:

R^{3a} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$; y

R^{3b} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12})_2$.

Forma de realización 10.

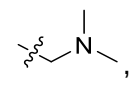
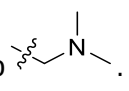
El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal,

20 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde:

R^{3a} es H o C_1-C_6 alquilo; y

R^{3b} es H o C_1-C_6 alquilo.

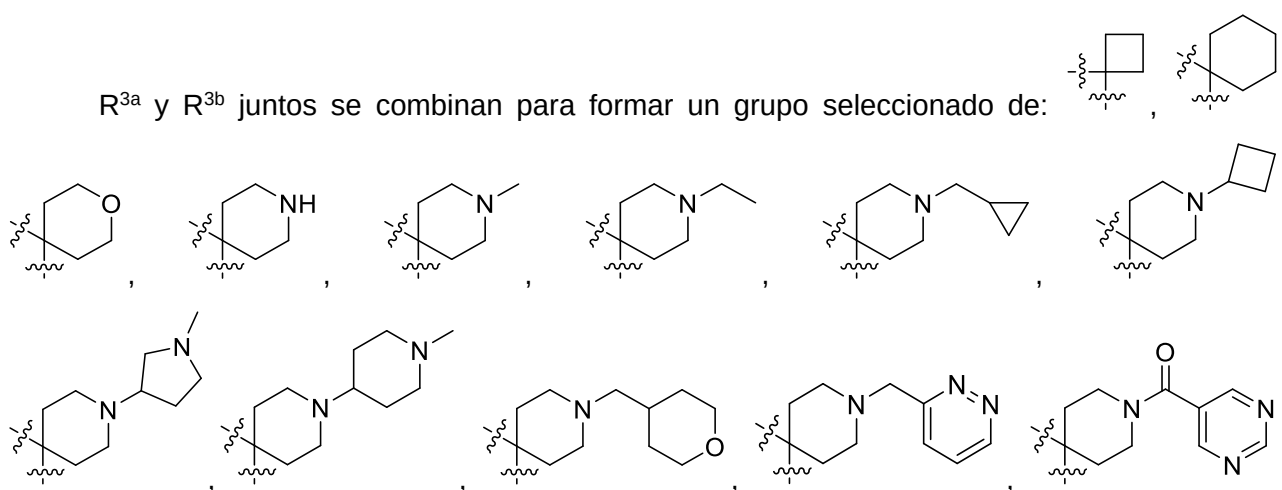
Forma de realización 11. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde R^{3a} es C₁–C₆alquilo y R^{3b} es C₁–C₆alquilo.

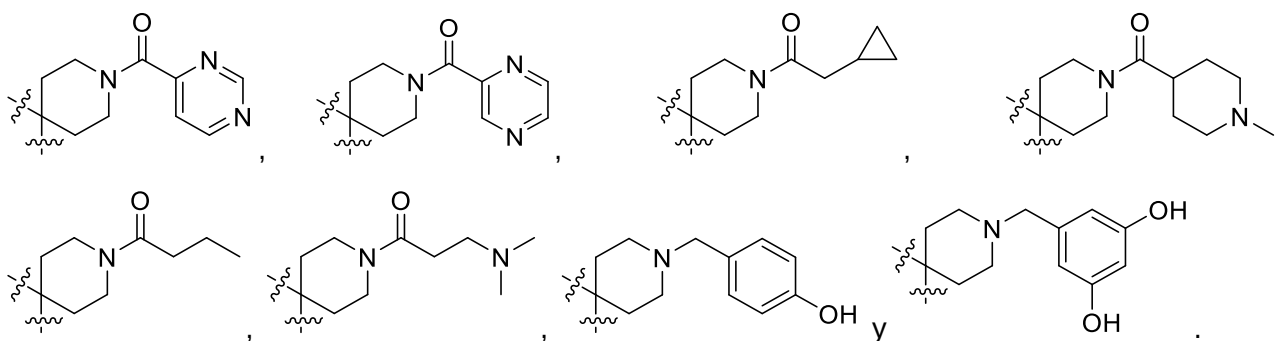
Forma de realización 12. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde R^{3a} es H, CH₃, –(CH₂)₂CH₃, –CH₂OH o , y R^{3b} es H, CH₃, –(CH₂)₂CH₃, –CH₂OH, o .

Forma de realización 13. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un C₃–C₈cicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵.

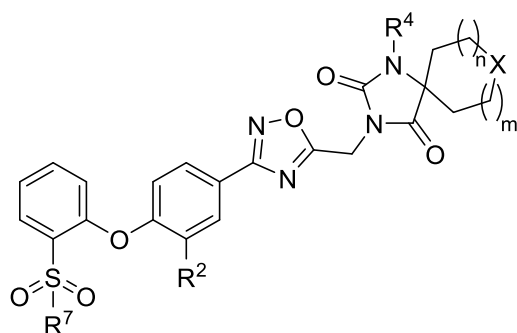
Forma de realización 14. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵.

Forma de realización 15. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde:





Forma de realización 16. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

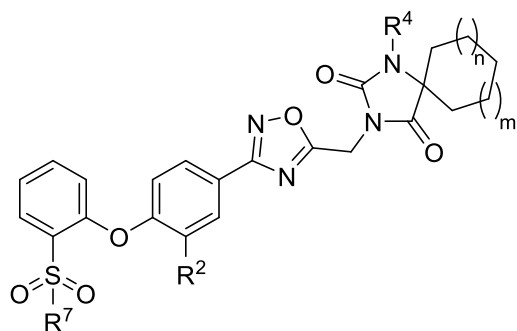
X es NR^5 , CH_2 , o O;

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

10

Forma de realización 17. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

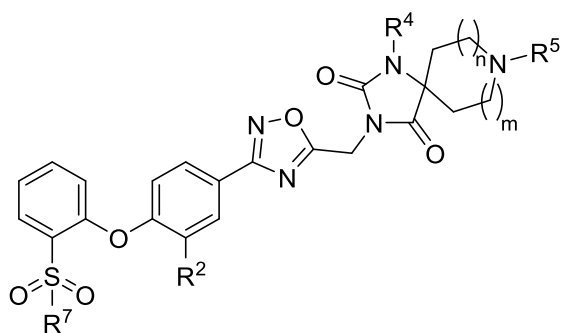
n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

15

Forma de realización 18. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ic):

20



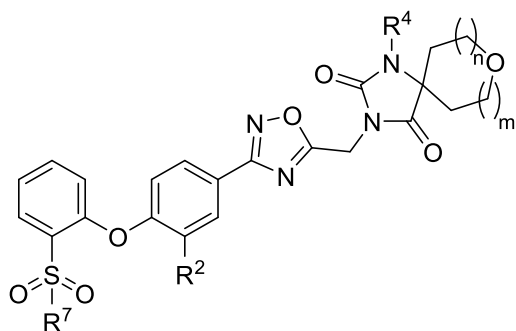
(Ic)

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

- 5 Forma de realización 19. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Id):



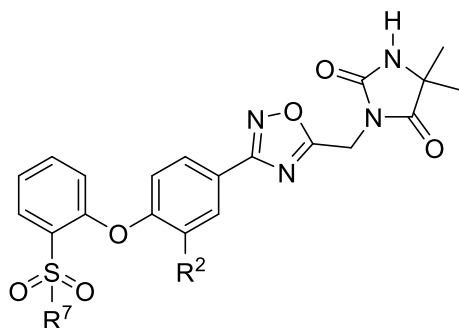
(Id)

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

- 10 n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

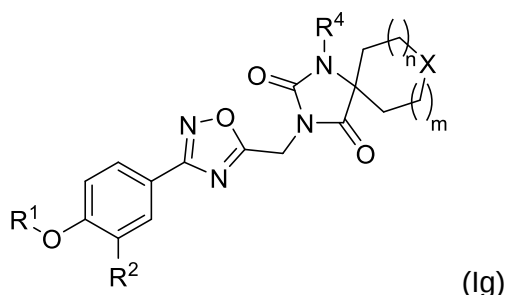
- Forma de realización 20. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (If):



(If)

- 15 una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde R² y R⁷ son como se definen en la presente memoria.

Forma de realización 21. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ig):



una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

R¹ es C₁–C₆alquilo, donde el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –CF₃;

X es NR⁵, CH₂, o O;

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1,

donde todos los otros sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

Forma de realización 22. El compuesto de Fórmula (Ia), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 16, donde X es CH₂.

Forma de realización 23. El compuesto de Fórmula (Ia), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 16, donde X es O.

Forma de realización 24. El compuesto de Fórmula (Ia), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 16, donde X es NR⁵.

Forma de realización 25. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1–24, donde cada R⁵ es seleccionado de manera independiente de –C(=O)R⁸, C₁–C₃alquilo, C₃–C₈cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, donde el C₁–C₃alquilo está opcionalmente sustituido con un R⁹, y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₃alquilo o –C(=O)R⁸,

y donde R⁸ es C₁–C₆alquilo, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con

un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R¹²)₂, y C₃–C₈cicloalquilo.

5 Forma de realización 26. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1–24, donde R⁹ es fenilo, C₃–C₈cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo
10 está opcionalmente sustituido con uno o dos –OH.

Forma de realización 27. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1–24, donde cada R⁵ es seleccionado de manera independiente de –C(=O)R⁸, C₁–C₃alquilo y C₃–C₈cicloalquilo, donde el C₁–C₃alquilo está opcionalmente sustituido con un R⁹, donde
15 .R⁹ es fenilo, C₃–C₈cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo está opcionalmente
20 sustituido con uno o dos –OH.

Forma de realización 28. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1–24, donde R⁵ es –C(=O)R⁸, donde R⁸ es C₁–C₆alquilo, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y
25 S como miembros de anillo, o heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R¹²)₂, y C₃–C₈cicloalquilo.

30 Forma de realización 29. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1–24, donde cada R⁵ es C₁–C₃alquilo opcionalmente sustituido con un R⁹, donde R⁹ es fenilo, C₃–C₈cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que
35 tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el

5

10

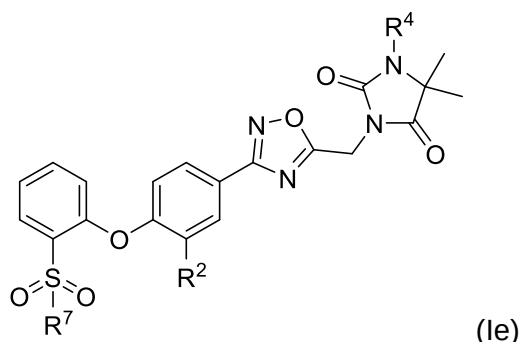
15



25

Forma de realización 37. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 16–34, donde m es 1.

Forma de realización 38. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ie):



5 una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo.

Forma de realización 39. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 38, donde:

10 R^7 es C_1-C_6 alquilo, $-N(R^{12})_2$, C_3-C_8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; y el C_3-C_8 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

15 Forma de realización 40. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 38, donde:

R^7 es C_1-C_6 alquilo, $-N(R^{12})_2$ o C_3-C_8 cicloalquilo, donde el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; y el C_3-C_8 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

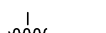
20 Forma de realización 41. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 38, donde

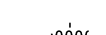
25 R^7 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , donde cada R^{11} es seleccionado de manera independiente de halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, $-N(R^{13})_2$, -OH, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S.

Forma de realización 42. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 1 a 38, donde R^7 es $C-N(R^{12})_2$, donde cada R^{12} es seleccionado de manera independiente de H y C_1-C_6 alquilo.

5

realización 1 a 38, donde R⁷ es seleccionado de –CH₃, , , , ,

, , , , , , ,

, , y  OH.

15

15

20

25

30

miembros de anillo, y C₃–C₈cicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo.

Forma de realización 51. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
5 realización 1 a 49, donde

R⁴ es C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de R⁶, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, heteroarilo de 5–6 miembros que
10 tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y C₃–C₈cicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo, y donde cada R⁶ es seleccionado de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo.

Forma de realización 52. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
15 realización 1 a 49, donde

R⁴ es C₁–C₆alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de R⁶, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como
20 miembros de anillo, y C₃–C₈cicloalquilo, y donde cada R⁶ es seleccionado de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo.

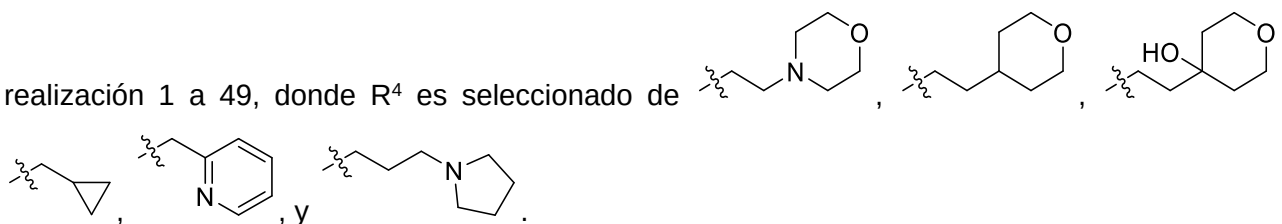
Forma de realización 53. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
25 realización 1 a 49, donde R⁴ es C₁–C₆alquilo sustituido con heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S.

Forma de realización 54. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
30 realización 1 a 49, donde R⁴ es C₁–C₆alquilo sustituido con heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo.

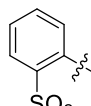
Forma de realización 55. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
realización 1 a 49, donde R⁴ es C₁–C₆alquilo sustituido con C₃–C₈cicloalquilo.

Forma de realización 56. El compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
35

realización 1 a 49, donde R⁴ es seleccionado de

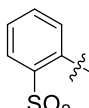


Forma de realización 57. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,



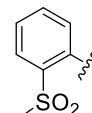
5 R^{1'} es R^7-SO_2 , C₁-C₆alquilo, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R^{10'}, y el C₁-C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos -CF₃.

10 Forma de realización 58. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,



R^{1'} es R^7-SO_2 , C₁-C₆alquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un R^{10'}, y el C₁-C₆alquilo está sustituido con uno o dos -CF₃.

Forma de realización 59. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal,



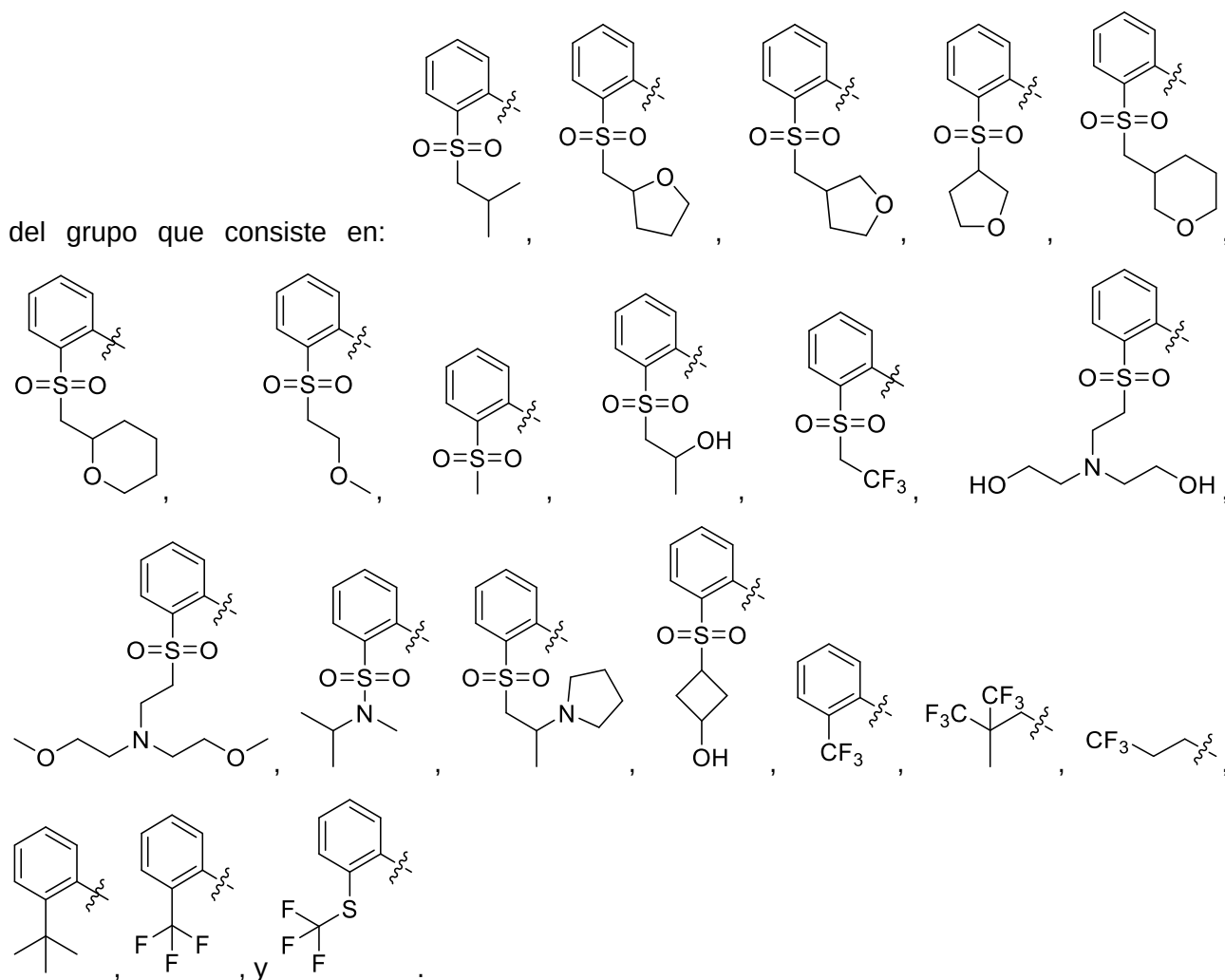
15 polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1'} es R^7-SO_2 .

Forma de realización 60. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1'} es C₁-C₆alquilo sustituido con uno o dos -CF₃.

20 Forma de realización 61. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1'} es fenilo sustituido con un R^{10'}.

Forma de realización 62. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1'} es heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, donde dicho heteroarilo está sustituido con un R^{10'}.

Forma de realización 63. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1'} es seleccionados



5 Forma de realización 64. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde:

R^{3a} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$; y

R^{3b} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$.

10 Forma de realización 65. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde:

R^{3a} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$; y

R^{3b} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$.

15 Forma de realización 66. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde:

R^{3a} es C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$; y

R^{3b} es C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-N(R^{12'})_2$.

Forma de realización 67. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde:

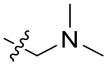
R^{3a} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, y

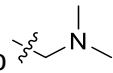
R^{3b} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

Forma de realización 68. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde R^{3a} es C_1-C_6 alquilo y R^{3b} es C_1-C_6 alquilo.

Forma de realización 69. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno.

Forma de realización 70. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de

realización 57 a 63, donde R^{3a} es hidrógeno, CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OH$ o , y R^{3b} es

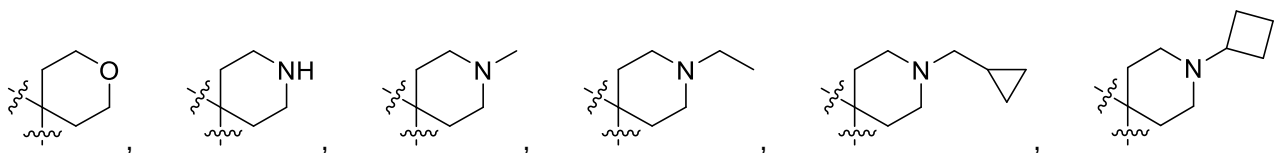
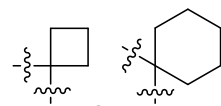
hidrógeno, CH_3 , $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OH$, o .

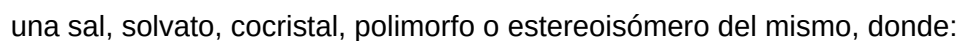
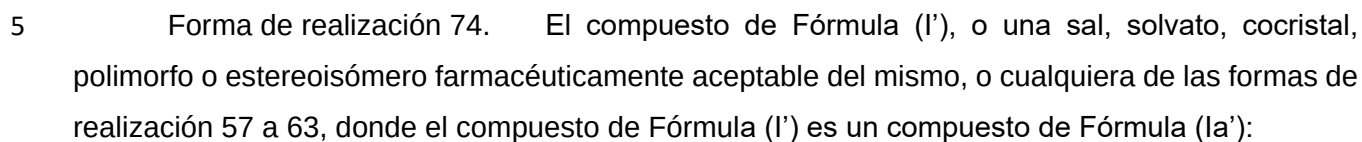
Forma de realización 71. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un C_3-C_8 cicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R^5 .

Forma de realización 72. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R^5 .

Forma de realización 73. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde:

R^{3a} y R^{3b} juntos se combinan para formar un grupo seleccionado de:

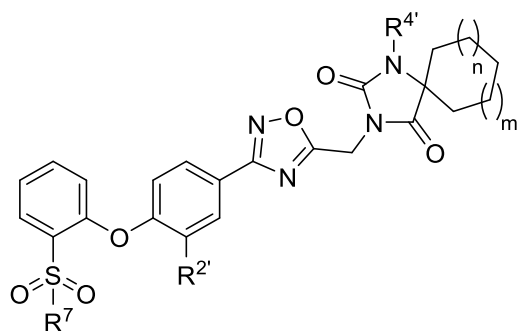




10

m es 0 o 1.

15



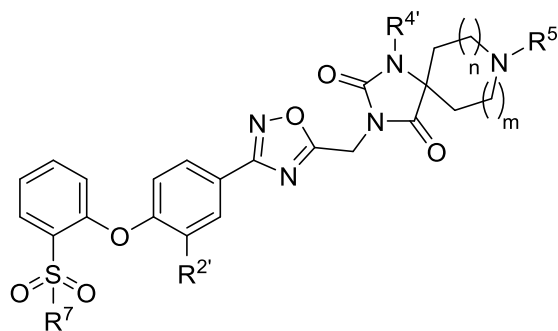
(Ib')

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

- 5 Forma de realización 76. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ic'):



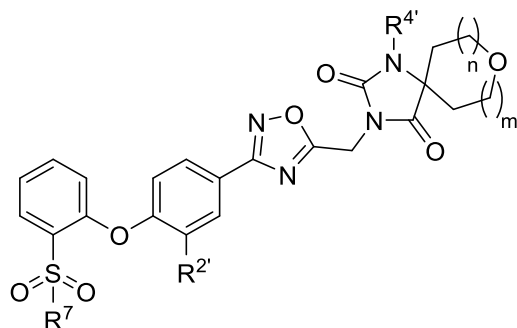
(Ic')

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

- 10 n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

Forma de realización 77. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Id'):



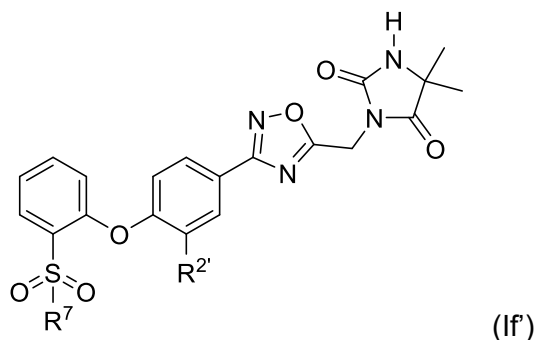
(Id')

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

n es 0 o 1, y

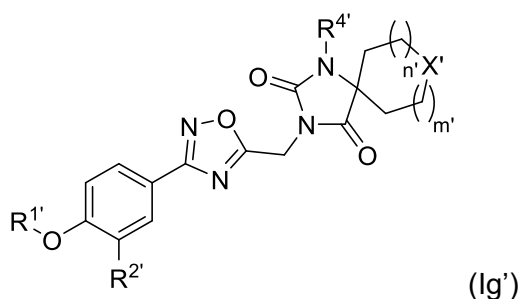
m es 0 o 1.

Forma de realización 78. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (If'):



5 una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo.

Forma de realización 79. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 63, donde el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ig'):



10 una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

$\text{R}^{1'}$ es $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo, donde el $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos CF_3 ;

X es NR^5 , CH_2 , o O;

n es 0 o 1, y

15 m es 0 o 1.

Forma de realización 80. El compuesto de Fórmula (Ia'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 74, donde X es CH_2 .

Forma de realización 81. El compuesto de Fórmula (Ia'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 74, donde X es O.

Forma de realización 82. El compuesto de Fórmula (Ia'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o Forma de realización 74, donde X es NR^5 .

Forma de realización 83. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de

realización 57–82, donde cada R^5 es seleccionado de manera independiente de $-C(=O)R^8$, C_1-C_3 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un R^9 , y el heterocicloalquilo está
5 opcionalmente sustituido con un C_1-C_3 alquilo o $-C(=O)R^8$,

y donde R^8 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo-COOH, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, y

10 donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C_1-C_6 alquilo, y el C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(=O)OH$, $N(R^{12})_2$, y C_3-C_8 cicloalquilo.

Forma de realización 84. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
15 realización 57–82, donde R^9 es fenilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, el heterocicloalquilo está
20 opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OH$.

Forma de realización 85. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
25 realización 57–82, donde cada R^5 es seleccionado de manera independiente de $-C(=O)R^8$, C_1-C_3 alquilo y C_3-C_8 cicloalquilo,

donde el C_1-C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un R^9 ,

donde R^9 es fenilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los
30 heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OH$.

Forma de realización 86. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de
35 realización 57–82, donde R^5 es $-C(=O)R^8$,

donde R^8 es C_1 – C_6 alquilo, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, y

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C_1 – C_6 alquilo, y el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(=O)OH$, $N(R^{12'})_2$, y C_3 – C_8 cicloalquilo.

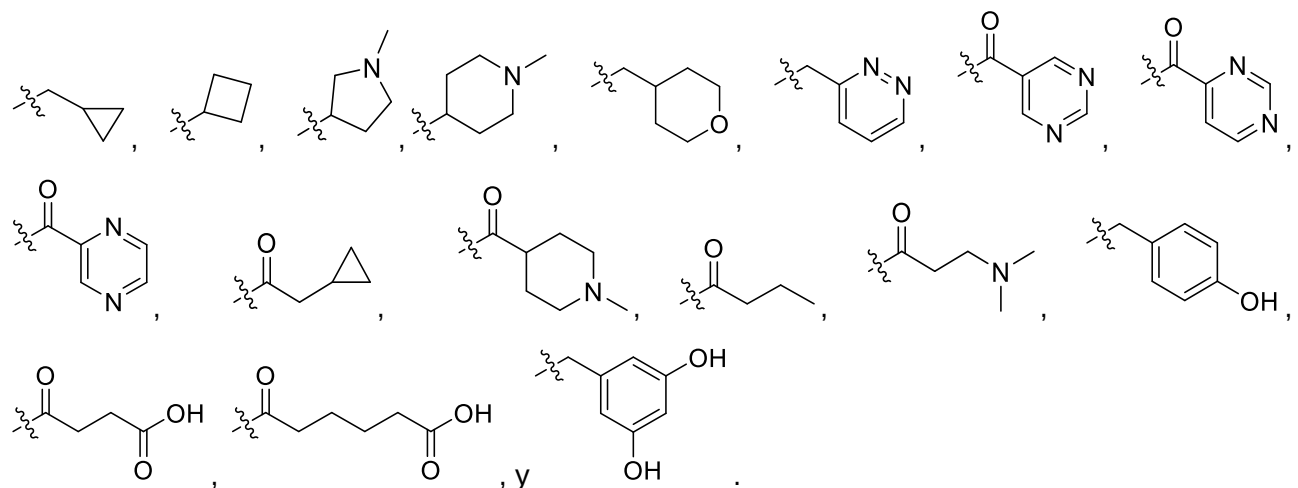
Forma de realización 87. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57–82, donde cada R^5 es C_1 – C_3 alquilo opcionalmente sustituido con un R^9 ,

donde R^9 es fenilo, C_3 – C_8 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C_1 – C_6 alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $-OH$.

Forma de realización 88. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57–82, donde cada R^5 es C_3 – C_8 cicloalquilo.

Forma de realización 89. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57–82, donde cada R^5 es seleccionado de manera independiente de CH_3 , $-CH_2CH_3$,



Forma de realización 90. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde n es 0 o 1.

Forma de realización 91. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde n es 0.

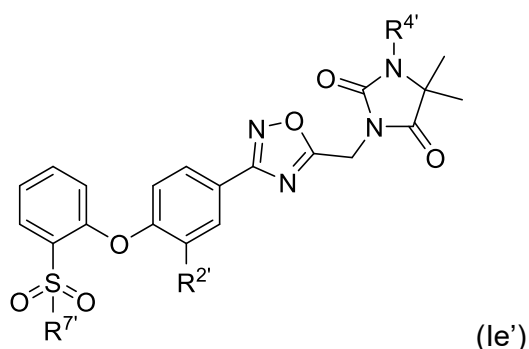
Forma de realización 92. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde n es 1.

Forma de realización 93. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde m es 0 o 1.

Forma de realización 94. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde m es 0.

Forma de realización 95. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 74–89, donde m es 1.

Forma de realización 96. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57–95, donde el compuesto de Fórmula (I') es un compuesto de Fórmula (Ie'):



una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo.

Forma de realización 97. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57–96, donde:

R⁷ es C₁–C₆alquilo, –N(R^{12'})₂, C₃–C₈cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O o S, donde el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, y el C₃–C₈cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH.

Forma de realización 98. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 96, donde:

R⁷ es C₁–C₆alquilo, –N(R^{12'})₂ o C₃–C₈cicloalquilo,

donde el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, y el C₃–C₈cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH.

Forma de realización 99. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 96, donde:

R⁷ es C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹,

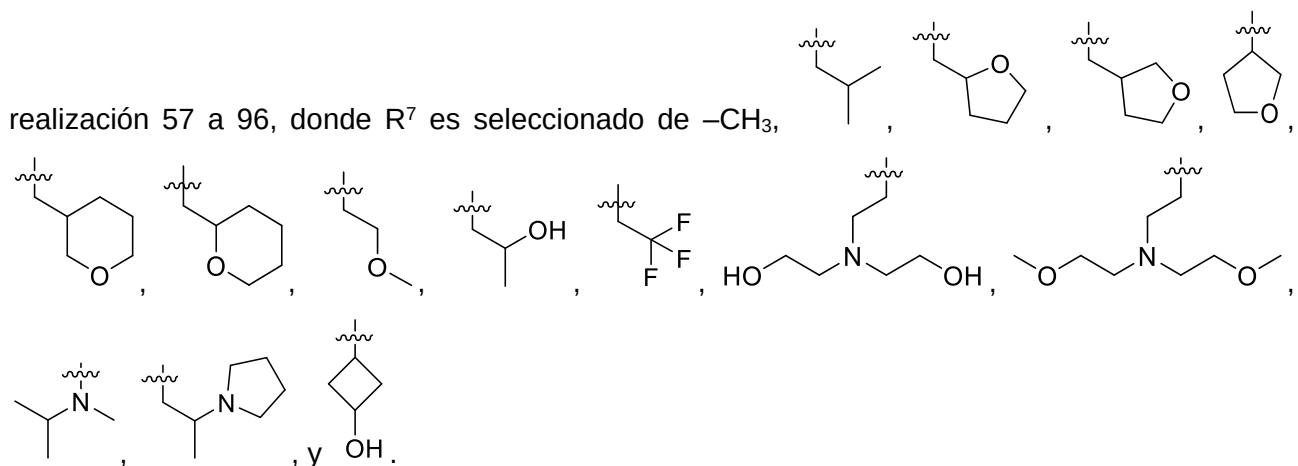
donde cada R¹¹ es seleccionado de manera independiente de halógeno, C₁–C₆haloalquilo, C₁–C₆alcoxi, –N(R¹³)₂, –OH, y heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O o S.

Forma de realización 100. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 96, donde R⁷ es C–N(R^{12'})₂,

donde cada R^{12'} es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C₁–C₆alquilo, y –C(=O)R⁸.

Forma de realización 101. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 96, donde R⁷ es C₃–C₈cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más –OH.

Forma de realización 102. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de



Forma de realización 103. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 102, donde R^{2'} es halo o C₁–C₆haloalquilo.

Forma de realización 104. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 102, donde R^{2'} es halo.

Forma de realización 105. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 102, donde R^{2'} es C₁–C₆haloalquilo.

Forma de realización 106. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 102, donde $R^{2'}$ es $-CF_3$.

Forma de realización 107. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 102, donde $R^{2'}$ es $-Cl$.

Forma de realización 108. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde

$R^{4'}$ es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de R^6 , heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y C_3-C_8 cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$ y C_1-C_3 alquilo.

Forma de realización 109. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde

$R^{4'}$ es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de R^6 , heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y C_3-C_8 cicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$ y C_1-C_3 alquilo, y donde cada R^6 es seleccionado de manera independiente de $-OH$ y C_1-C_3 alquilo.

Forma de realización 110. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde

$R^{4'}$ es C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de R^6 , heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, $NR^{12'}$, O o S, heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y C_3-C_8 cicloalquilo, y donde cada R^6 es seleccionado de manera independiente de $-OH$ y C_1-C_3 alquilo.

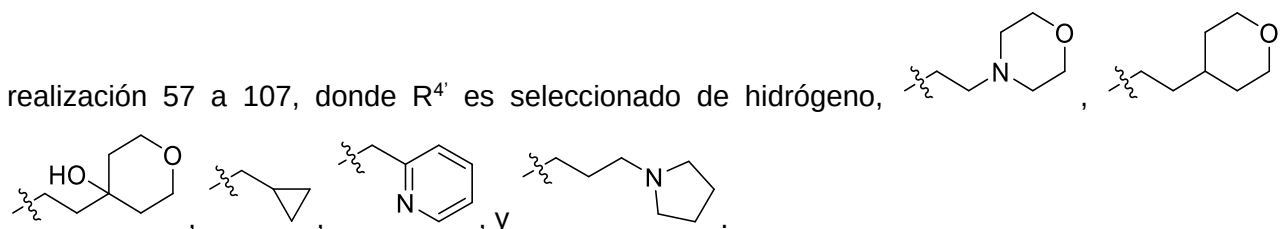
Forma de realización 111. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de

realización 57 a 107, donde R^{4'} es C₁–C₆alquilo sustituido con heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O o S.

Forma de realización 112. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde R^{4'} es C₁–C₆alquilo sustituido con heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo.

Forma de realización 113. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde R^{4'} es C₁–C₆alquilo sustituido con C₃–C₈cicloalquilo.

Forma de realización 114. El compuesto de Fórmula (I'), o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las formas de realización 57 a 107, donde R^{4'} es hidrógeno.



Forma de realización 116. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-5-propilimidazolidina-2,4-diona;

2-(4-(5-((4,4-dimetilo-2,5-dioxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-

metilobencenosulfonamida;

3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

- 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 5 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 2-(4-(5-((8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida;
- 10 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 15 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 20 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 25 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 30 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-(4-hidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 35 8-(3,5-dihidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidin-4-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopirrolidin-3-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

5 8-etilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(piridazin-3-ilmetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

10 8-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

15 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

20 8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(3-(dimetiloamino)propanoil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

25 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidina-4-carbonil)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-4-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

30 8-butilil-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirazina-2-carbonil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

35

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

5 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((3-idroxiciclobutilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

10 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

15 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

20 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

7-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-(2-morfolinoetilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona;

25 5-(idroximetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

30 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(piridin-2-ilmetilo)imidazolidina-2,4-diona;

35 3-((3-(4-(2-((2-idroxipropil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

1-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona;

5 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

10 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((tetrahidrofurano-3-il)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

15 5-((dimetiloamino)metilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

20 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

25 (R o S) 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, y

(R o S) 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Forma de realización 117. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

35

- 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 2-(4-(5-((8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida;
- 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 2-(4-(5-((4,4-dimetilo-2,5-dioxo-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida, y
- 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Forma de realización 118. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona,
- 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-((4-(trifluorometilo)piridin-3-il)oxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,
- 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,
- ácido 6-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico o,

ácido 4-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-4-oxobutanoico, ácido 6-(1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico o, 5 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-((trifluorometilo)tio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, i 10 1,5,5-trimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') pueden 15 estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, en forma isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, como racematos y mezclas de diastereoisómeros, según el número de átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') proporcionados en el presente documento pretenden incluir todos estos estereoisómeros posibles, 20 incluidas mezclas racémicas, mezclas diastereoisómeras y formas ópticamente puras. Los estereoisómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. 25 Asimismo, se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*), o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50% de exceso 30 enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*-(*Z*) o *trans*-(*E*).

En consecuencia, un compuesto proporcionado en este documento puede estar en forma 35 de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los

mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, diastereómeros o racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') o de sus intermediarios pueden resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse un resto básico para resolver los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluol tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de acuerdo con la Fórmula (I), los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') o los intermediarios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, conforme a sus siglas en inglés), usando un adsorbente quiral.

Como se usa en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos.

Como se usa en este documento, el término "isómero óptico" o "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado proporcionado aquí, e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Los términos "sal" o "sales" como se usan en este documento se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto proporcionado en este documento. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". "Sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos de Fórmula (I') pueden formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y de los

compuestos de acuerdo con la fórmula (I'). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o en su forma de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

5 Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido
10 succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato.

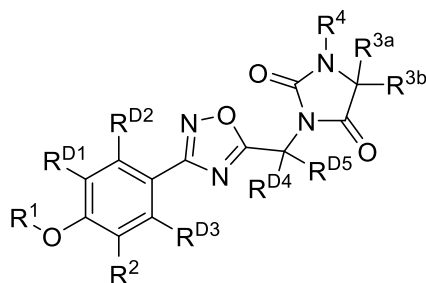
En determinadas formas de realización, se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con
15 la fórmula (I) y compuestos de acuerdo con la fórmula (I') en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/hidrocloreto, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato,
20 malonato, manadelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otras formas de realización, las bases inorgánicas a partir de las que se pueden derivar
25 sales de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

30 Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los isótopos que pueden incorporarse en
35 compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto proporcionado en este documento. La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. "Factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto proporcionado en este documento se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

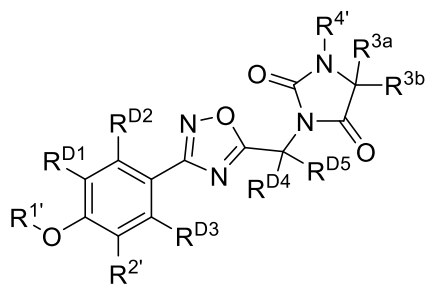
Por ejemplo, la Fórmula (I) se puede deuterar como se muestra en la Fórmula (Ih):



(Ih)

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , y R^4 son como se definen en la Fórmula (I); cada uno de $\text{R}^{\text{D}1}$, $\text{R}^{\text{D}2}$, $\text{R}^{\text{D}3}$, $\text{R}^{\text{D}4}$ y $\text{R}^{\text{D}5}$ es independientemente D o hidrógeno.

Por ejemplo, la Fórmula (I') puede deuterarse como se muestra en la Fórmula (Ih'):



(Ih')

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , y R^4 son como se definen en la Fórmula (I'); cada uno de R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , y R^{D5} es independientemente D o hidrógeno.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Por consiguiente, debe entenderse que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') incluyen compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, conforme a sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, conforme a sus siglas en inglés), incluidos los ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos y las preparaciones usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado, en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende/n", debe entenderse de modo de implicar la inclusión de un número entero o una etapa, o de un grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapas o grupo de números enteros o etapas.

Si existe discrepancia entre una estructura representada y un nombre químico dado a esa estructura, la estructura representada debe recibir más importancia. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse de modo de abarcar todos los estereoisómeros de la estructura o parte de la estructura.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento está destinado simplemente a iluminar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Procedimientos sintéticos generales.

Generalmente, los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos de Fórmula (I') pueden sintetizarse mediante las vías descriptas en los Ejemplos siguientes. El experto en la técnica apreciará que las vías sintéticas generales detalladas a continuación muestran reacciones comunes para transformar los materiales de partida según sea necesario. No se proporcionan las condiciones de reacción específicas, si bien estas son bien conocidas por los expertos en la técnica, y las condiciones apropiadas se consideran dentro del conocimiento general común del experto. Los materiales de partida son compuestos disponibles comercialmente o son compuestos conocidos, y pueden prepararse a partir de procedimientos descriptos en la técnica de la química orgánica.

Los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descriptas a continuación y en los Ejemplos. Las reacciones pueden realizarse en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas, o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

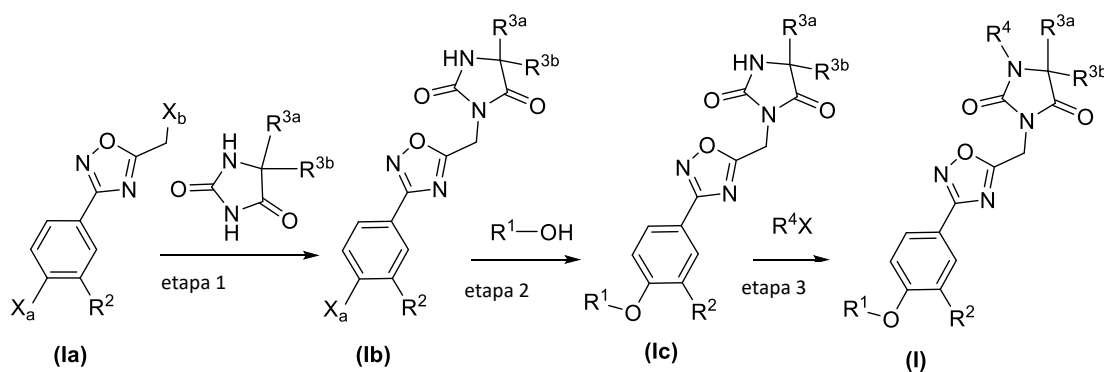
Los diversos sustituyentes en los productos intermediarios sintéticos y finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados cuando sea requerido como lo entenderá un experto en la técnica, o en formas precursoras que luego se pueden elaborar en sus formas finales mediante métodos conocidos para un experto en la técnica. Los sustituyentes también se pueden añadir en diversas etapas a lo largo de la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente utilizadas pueden usarse para transformar un intermediario en otro intermediario, o un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula (I') en otro compuesto de Fórmula (I'). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona en un alcohol; conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. También se pueden añadir sustituyentes utilizando reacciones habituales, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas obras de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente utilizadas en el arte de la síntesis orgánica, son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y

Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección criteriosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden elegir múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de modo que cada uno de estos grupos protectores se pueda eliminar sin eliminar otros grupos protectores en la misma molécula, o se pueden eliminar varios grupos protectores usando el mismo paso de reacción, de acuerdo con el resultado deseado. Un relato autorizado que describe muchas alternativas para el practicante capacitado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999).

Los métodos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) y compuestos de Fórmula (I') se proporcionan a continuación en los Esquemas I–VIII, en los que R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^7 son como se describen en este documento, y X_a , X_b y X se seleccionan cada uno independientemente de F, Cl y Br. Además, X_a y X_b son diferentes cuando están presentes juntos en la misma estructura.

El Esquema I siguiente muestra un enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'). En la etapa 1, se añade un resto hidantoína al intermediario (Ia) para obtener el intermediario (Ib), luego, en la etapa 2, se añade un grupo R^1 al intermediario (Ib) para obtener el intermediario (Ic). En la etapa 3, la alquilación del resto hidantoína añade un grupo R^4 al intermediario (Ic), de modo de obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I').

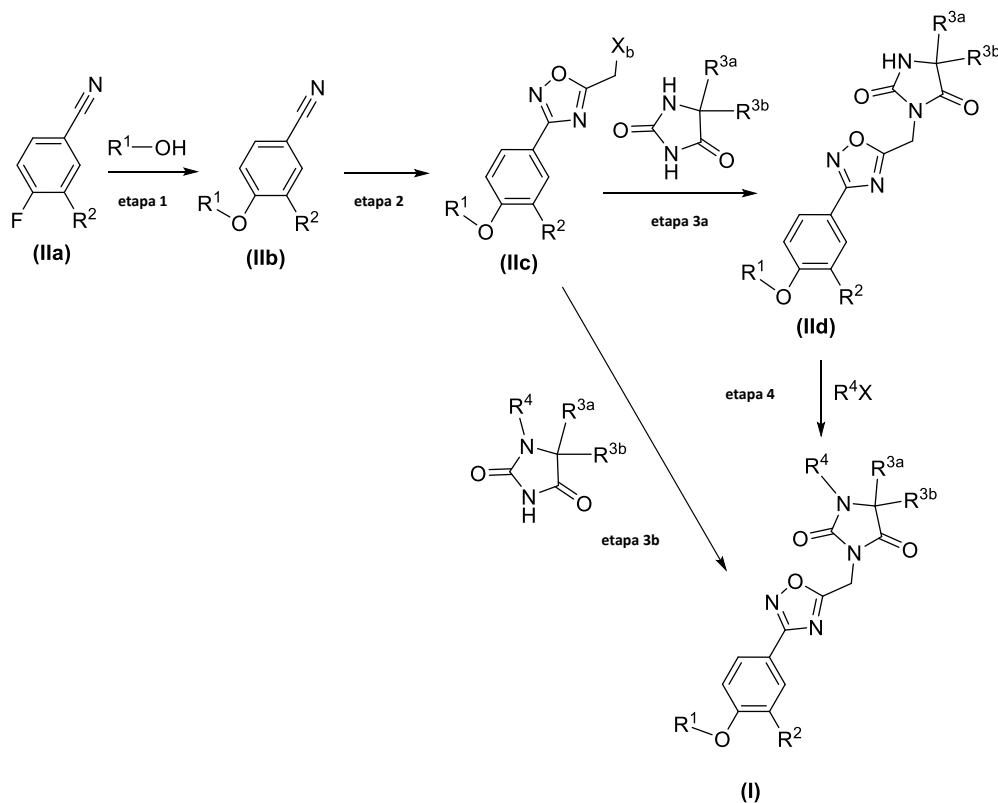
Esquema I



El Esquema II a continuación muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'), donde en la etapa 1 se agrega un grupo R^1 al intermediario (IIa) para dar el intermediario (IIb), seguido de la etapa 2 con la formación del resto oxadiazol por tratamiento del nitrilo con hidroxilamina, y luego cloruro de cloroacetilo, para obtener el intermediario (IIc). En la etapa 3a se añade luego un resto hidantoína al intermediario (IIc) para dar el intermediario (IId). En la etapa 4, la alquilación del resto hidantoína añade un grupo R^4 al intermediario (IId) para obtener así compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I').

Alternativamente, en la etapa 3a se añade un resto hidantoína que incluye un grupo R^4 al intermediario (IIc) para dar compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I').

Esquema II

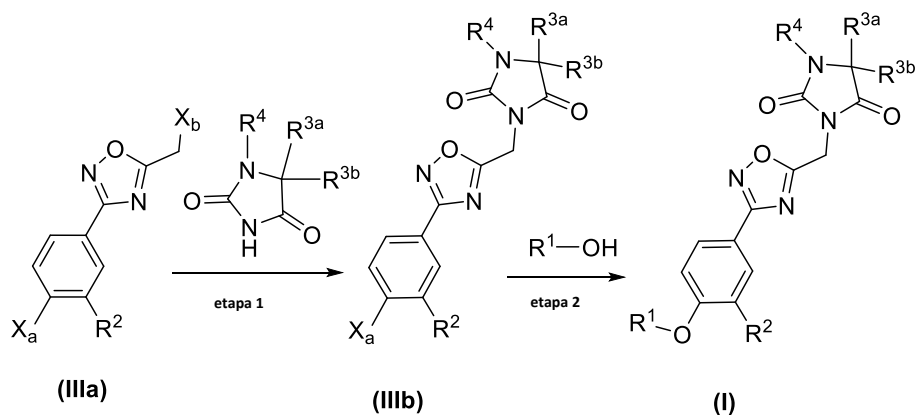


5

El siguiente Esquema III muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'). En la etapa 1, se agrega un resto hidantoína que incluye un grupo R^4 al intermediario (IIIa), seguido de la adición de un grupo R^1 al intermediario (IIIb) en la etapa 2, para obtener así compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I').

10

Esquema III

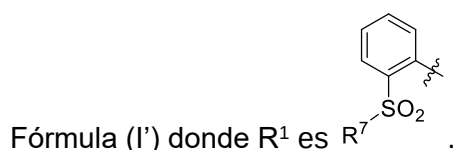


El Esquema IV a continuación muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'), en donde en la etapa 1 se agrega un grupo R^1 al

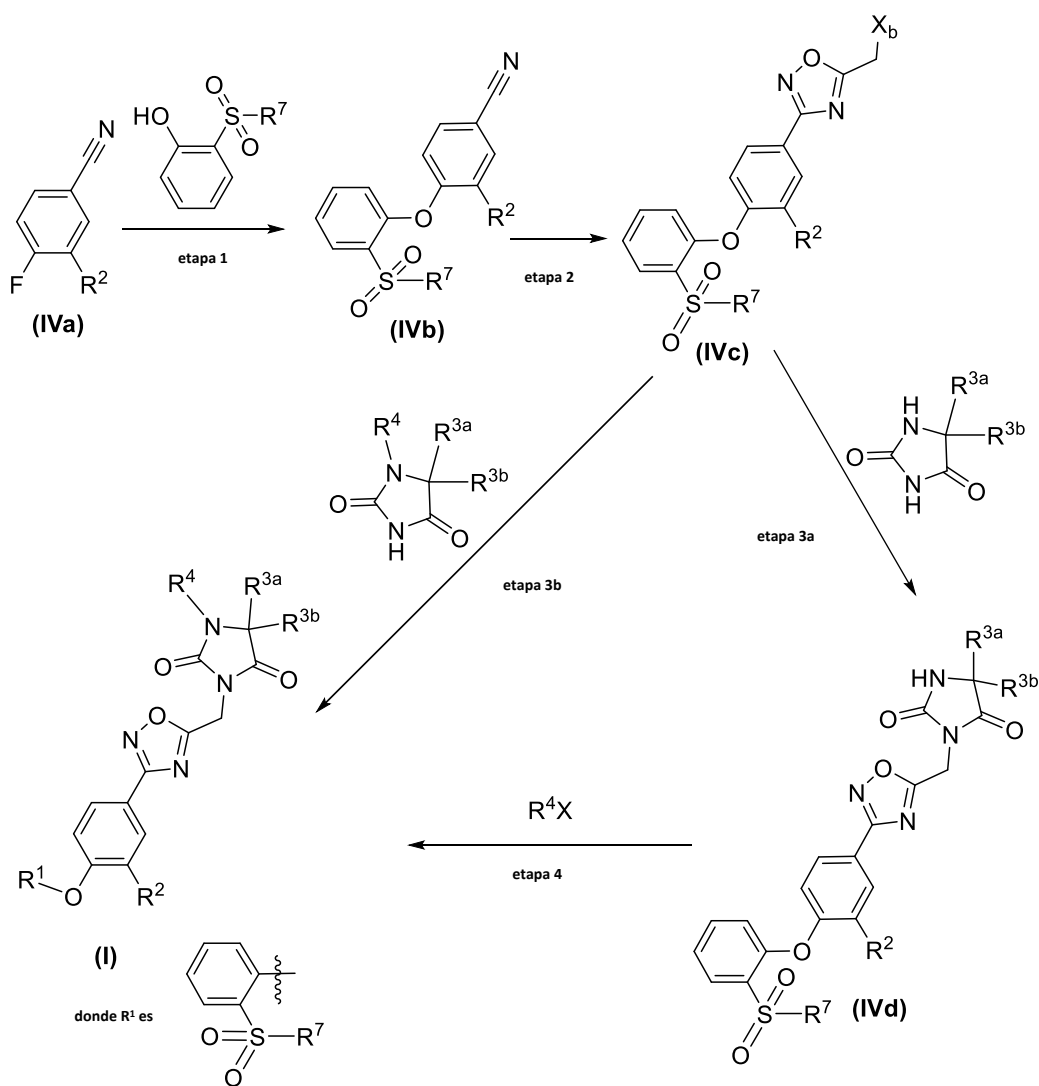
intermediario (IVa) mediante acoplamiento de SnAr para dar el intermediario (IVb), seguido de la etapa 2 con la formación del resto oxadiazol por tratamiento del nitrilo con hidroxilamina y luego cloruro de cloroacetilo para dar el intermediario (IVc). En la etapa 3a, se añade luego un resto de hidantoína al intermediario (IVc) para dar el intermediario (IVd). En la etapa 4, la alquilación del resto hidantoína agrega un grupo R^4 al intermediario (IVc) para dar así compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I')



. Alternativamente, en la etapa 3b se agrega un resto hidantoína que incluye un grupo R^4 al intermediario (IVc) para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de



Esquema IV

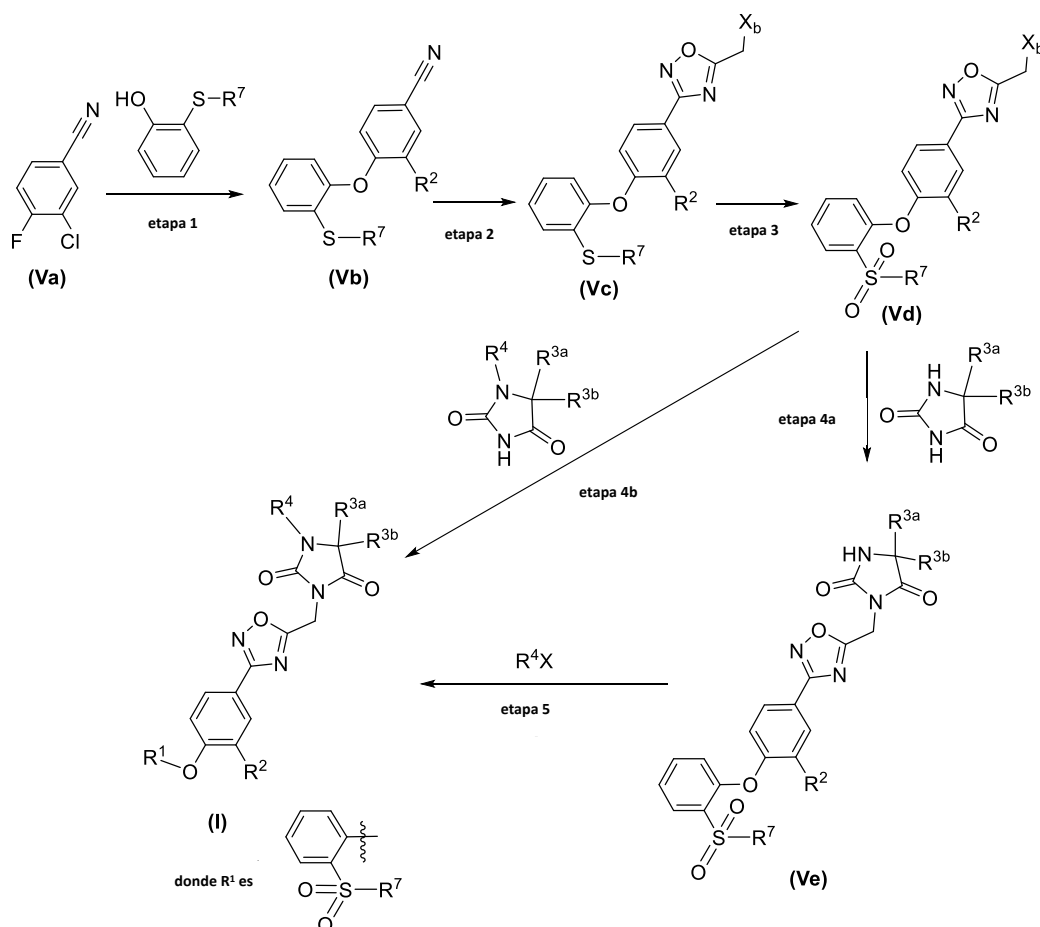


El Esquema V a continuación muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'), en el que en la etapa 1 se agrega un grupo R^1 al intermediario (Va) mediante acoplamiento de S_NAr para dar el intermediario (Vb), seguido de la etapa 2 con la formación del resto oxadiazol por tratamiento del nitrilo con hidroxilamina y luego cloruro de cloroacetilo para obtener el intermediario (Vc). La oxidación del azufre en el intermediario (Vc) en la etapa 3 proporciona el intermediario (Vd), por lo que en la etapa 4a se añade luego un resto hidantoína al intermediario (Vd) para obtener el intermediario (Ve). En la etapa 5, la alquilación del resto hidantoína agrega un grupo R^4 al intermediario (Ve) para obtener así compuestos de

Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I') donde R^1 es R^7-SO_2 . Alternativamente, en la etapa 4b, se agrega un resto hidantotoína que incluye un grupo R^4 , al intermediario (Vd), para obtener

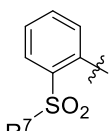
compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I') donde R^1 es R^7-SO_2 .

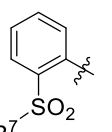
Esquema V



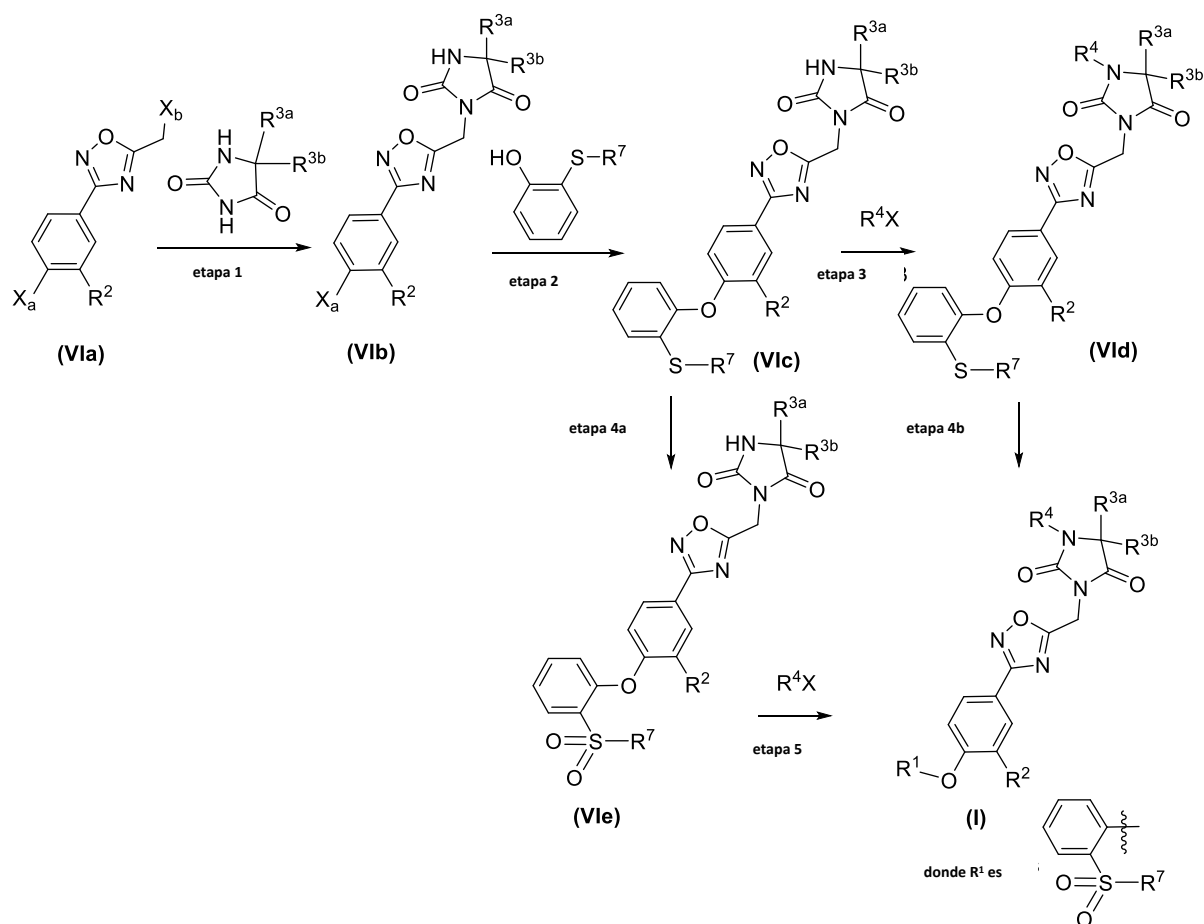
El siguiente Esquema VI muestra un enfoque sintético para obtener ciertos compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'). En la etapa 1, la adición de un resto hidantoína al

intermediario (VIa) es seguida de la adición de R^1 al intermediario (VIb) mediante el acoplamiento de $SnAr$ en la etapa 2, para obtener el intermediario (VIc). En la etapa 3, se añade un grupo R^4 mediante alquilación del resto hidantoína en el intermediario (VIc) para dar el intermediario (VId). La oxidación posterior del grupo azufre en el intermediario (VId) en la etapa 4b proporciona

- 5 compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I') donde R^1 es . Alternativamente, la oxidación del azufre en el intermediario (VIc) en la etapa 4a, seguido de alquilación del resto hidantoína en el intermediario (VId) en la etapa 5 para agregar un grupo R^4 también proporciona

compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I') donde R^1 es .

Esquema VI



10

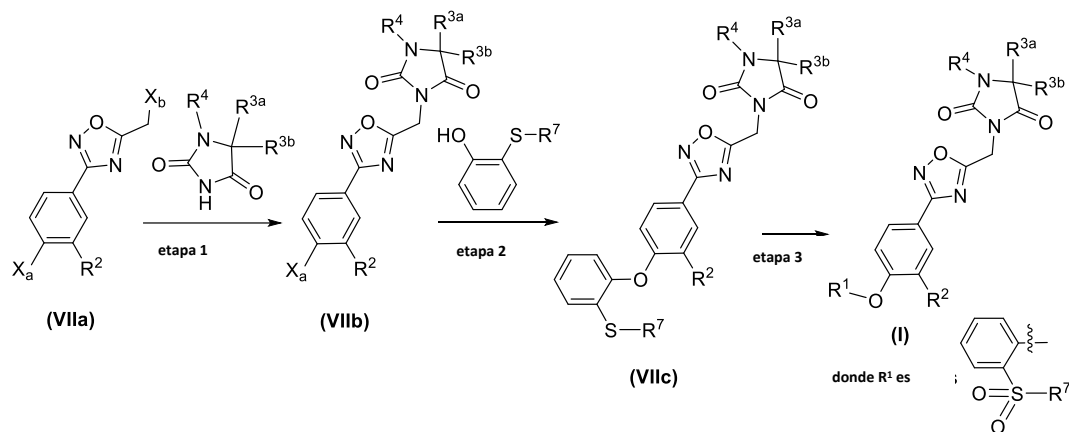
15

El siguiente Esquema VII muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'). En la etapa 1, se añade un resto hidantoína que incluye un grupo R^4 al intermediario (VIIa), seguido de la adición de un grupo R^1 al intermediario (VIIb) mediante acoplamiento de $SnAr$ en la etapa 2, para dar el intermediario (VIIc). La oxidación posterior

del grupo azufre en el intermediario (VIIc) en la etapa 3 da compuestos de Fórmula (I) o compuestos

de Fórmula (I') donde R^1 es R^7 -SO₂.

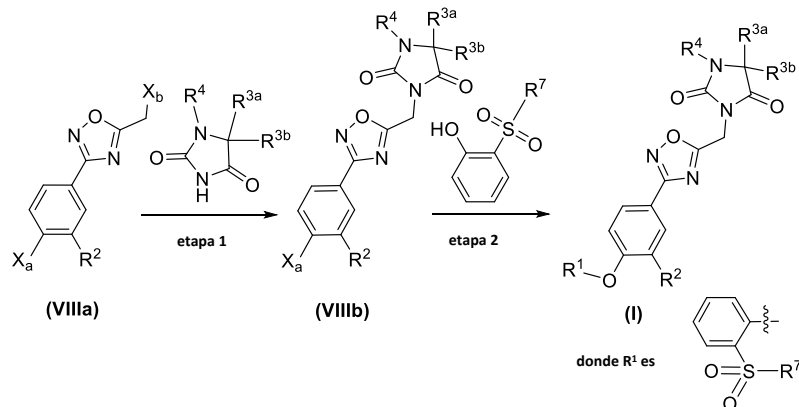
Esquema VII



5 El siguiente Esquema VIII muestra otro enfoque sintético para obtener compuestos de Fórmula (I) o compuestos de Fórmula (I'). En la etapa 1, se agrega un resto hidantoína que incluye un grupo R^4 al intermediario (VIIIa), seguido de la adición de un grupo R^1 al intermediario (VIIIb) mediante acoplamiento de $SnAr$ en la etapa 2, para dar compuestos de Fórmula (I) o compuestos

de Fórmula (I') donde R^1 es R^7 -SO₂.

10 Esquema VIII



Composiciones farmacéuticas.

15 Los compuestos de Fórmula (I), los compuestos de Fórmula (I') y sus subfórmulas, descritos en el presente documento, pueden administrarse solos o como ingrediente activo de una composición farmacéutica. En consecuencia, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden compuesto de Fórmula (I), compuestos de Fórmula (I') o sus

subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Los expertos en la técnica conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas, que pueden describirse, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores), edición actual, publicada por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553–1593 (edición actual).

El modo de administración y la composición farmacéutica están estrechamente relacionados con las cantidades terapéuticas de los compuestos o de las composiciones que son deseables y eficaces para la aplicación de tratamiento determinada. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse para administración oftálmica, ocular, tópica y transdérmica. En formas de realización particulares, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento son adecuadas para administración ocular. Para preparar composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se puede mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El uno o más portadores pueden adoptar una amplia diversidad de formas de acuerdo con la forma de preparación deseada para la administración.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas se formulan como soluciones, suspensiones, geles, cremas, ungüentos, liposomas, inserciones oculares u otras composiciones farmacéuticas adecuadas, en formas de realización particulares, para la administración tópica a la superficie ocular, la córnea, el párpado, márgenes del ojo, pestañas y/o margen del párpado a fin de suministrar la composición a la glándula de Meibomio. En algunas formas de realización, se pueden usar soluciones líquidas (acuosas o no acuosas). En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como gotas oftálmicas para la administración tópica a la superficie ocular, la córnea, el párpado, los márgenes del párpado, las pestañas y/o los márgenes del ojo a fin de suministrar la composición a la glándula de Meibomio. La aplicación de la composición farmacéutica se puede realizar con un aplicador, como el dedo del sujeto, un Weck–Cel®, Q–tip® u otro dispositivo capaz de administrar una formulación al párpado, las pestañas y/o al margen del párpado con el fin de suministrar la formulación a la glándula de Meibomio. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser viscosas o semiviscosas; líquidas, sólidas o semisólidas; acuosas o no acuosas, según el sitio de aplicación, la dosis, la solubilidad del fármaco y una diversidad de otros factores que son considerados por los expertos en la técnica.

Se puede usar cualquiera de una diversidad de portadores en una composición farmacéutica proporcionada en este documento. En una forma de realización, el portador farmacéuticamente aceptable es un portador no acuoso (por ejemplo, aceite o mezcla de aceites) que tiene una viscosidad en un rango de alrededor de 0,05 kg/(m · s) (50 cps) a alrededor de 1 kg/(m · s) (1000

cps), alrededor de 0,05 kg/(m · s) (50 cps) a alrededor de 0,5 kg/(m · s) (500 cps), alrededor de 0,05 kg/(m · s) (50 cps) a alrededor de 0,2 kg/(m · s) (200 cps), o alrededor de 0,06 kg/(m · s) (60 cps) a alrededor de 0,12 kg/(m · s) (120 cps). En determinadas formas de realización, el portador no acuoso comprende un aceite, por ejemplo, aceites vegetales, aceites de silicona, aceite mineral o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, el portador puede ser parafina líquida, vaselina blanca, lanolina purificada, hidrocarburo de gelificación, polietilenglicol, base de ungüento hidrófila, base de ungüento blanca, base de ungüento absorbente, base de ungüento Macrogol, base de ungüento simple y similares. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir un poliol monomérico tal como glicerol, propilenglicol y etilenglicol, polioles poliméricos tales como polietilenglicol, ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa, carboxi metilcelulosa sódica e hidroxipropil celulosa; dextranos tales como dextrano 70; proteínas solubles en agua tales como gelatina, polímeros tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y povidona; carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P; y gomas tales como HP–guar.

Se pueden incluir opcionalmente excipientes adicionales en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento. Los ejemplos de excipientes adicionales incluyen, por ejemplo, potenciadores de la tonicidad, conservantes, solubilizantes, excipientes no tóxicos, demulcentes, agentes secuestrantes, agentes de ajuste del pH, cosolventes, agentes que aumentan la viscosidad y combinaciones de los mismos.

Para el ajuste del pH, por ejemplo, a un pH fisiológico, pueden usarse tampones. En ciertas formas de realización, el pH de la composición farmacéutica se mantiene dentro del rango de alrededor de 4,0 a alrededor de 8,0, tal como alrededor de 4,0 a alrededor de 6,0, por ejemplo, alrededor de 6,5 a alrededor de 7,8. Pueden agregarse tampones adecuados tales como, p. ej., ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), y diversos tampones de fosfatos mixtos (que incluyen combinaciones de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4) y sus mezclas. En general, los tampones pueden usarse en cantidades que varían de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 por ciento en peso, tal como de alrededor de 0,1 a alrededor de 1,5 por ciento en peso.

La tonicidad se puede ajustar, si es necesario, mediante el uso de agentes potenciadores de la tonicidad. Dichos agentes pueden ser, por ejemplo, de tipo iónico y/o no iónico. Los ejemplos de potenciadores de la tonicidad iónica incluyen, por ejemplo, haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, CaCl_2 , KBr, KCl, LiCl, NaI, NaBr o NaCl, Na_2SO_4 o ácido bórico. Los agentes potenciadores de la tonicidad no iónicos incluyen, por ejemplo, urea, glicerol, sorbitol, manitol, propilenglicol o dextrosa. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden tener una osmolalidad de alrededor de 225 a alrededor 400 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). En una forma de realización, se obtiene una osmolalidad de alrededor de 280 a alrededor de 320 mOsm.

En formas de realización adicionales, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, tales como composiciones tópicas, pueden comprender adicionalmente un conservante. Un conservante puede seleccionarse típicamente de un compuesto de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio (por ejemplo, N-bencil-N-
5 (cloruro de dimetilamonio C8–C18)) o similares. Ejemplos de conservantes diferentes de las sales de amonio cuaternario incluyen, por ejemplo, sales de alquilmercurio de ácido tiosalicílico, como por ejemplo tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o borato fenilmercúrico, perborato sódico, clorito sódico, parabenos, como por ejemplo metilparabeno o propilparabeno, alcoholes como por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina, tales como,
10 por ejemplo, clorohexidina o polihexametileno biguanida, perborato de sodio o ácido sórbico. Cuando sea apropiado, se puede agregar una cantidad suficiente de conservante a la composición farmacéutica proporcionada aquí para asegurar la protección contra contaminaciones secundarias durante el uso causadas por bacterias y hongos. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, tales como composiciones
15 tópicas, pueden comprender adicionalmente Polyquad®. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento no comprenden un conservante.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden comprender adicionalmente un solubilizante. Los solubilizadores adecuados incluyen, sin limitación, tiloxapol,
20 ésteres de polietilenglicol de glicerol de ácido graso, ésteres de polietilenglicol de ácido graso, polietilenglicoles, éteres de glicerol o ciclodextrinas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden comprender además excipientes no tóxicos, tales como emulsionantes, agentes humectantes o rellenos, a modo de ejemplo, polietilenglicoles designados como 200, 300, 400 y 600, o Carbowax designada como
25 1000, 1500, 4000, 6000 y 10000. La cantidad y el tipo de excipiente añadido son de acuerdo con los requisitos particulares, y generalmente están en el rango de alrededor de 0,0001 a alrededor de 90% en peso. También pueden añadirse otros compuestos a las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para ajustar (por ejemplo, aumentar) la viscosidad del portador. Los ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, sin limitación, polisacáridos, tales
30 como ácido hialurónico y sus sales, condroitín sulfato y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa, polímeros vinílicos y polímeros de ácido acrílico.

Las dosificaciones de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables variarán de acuerdo con, por ejemplo, la afección particular por
35 tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición farmacéutica para

administración tópica en una concentración de alrededor de 0,1% a alrededor de 5,0% p/v. En determinadas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de por lo menos alrededor de 0.5% p/p, por lo menos alrededor de 1.0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 %p/p. En particulares formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

Las dosificaciones de un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables variarán de acuerdo con, por ejemplo, la afección particular por tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de alrededor de 0,1% a alrededor de 5,0% p/v. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición

farmacéutica para administración tópica en una concentración de por lo menos alrededor de 0,5% p/p, por lo menos alrededor de 1,0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 %p/p. En particulares formas de realización, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se presenta en la composición farmacéutica para administración tópica en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

En determinadas formas de realización, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En otras formas de realización, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En formas de realización particulares, la composición farmacéutica proporcionada en este documento es adecuada para la administración oftálmica a un sujeto. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en este documento es adecuada para la administración tópica a la superficie ocular, la córnea, el párpado, los márgenes del párpado, las pestañas y/o los márgenes del ojo para administrar la composición a la glándula de Meibomio en un sujeto. En algunas formas de realización, se pueden usar soluciones líquidas (acuosas o no acuosas). La aplicación de la composición farmacéutica se puede realizar con un aplicador, como el dedo del sujeto, un Weck–Cel®, Q–tip u otro dispositivo capaz de administrar una formulación al párpado, las pestañas y/o el margen del párpado a fin de suministrar la formulación a la glándula de Meibomio. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser viscosas o semiviscosas; líquidas, sólidas o semisólidas; acuosas o no acuosas, según el sitio de aplicación, la dosis, la solubilidad del fármaco y una diversidad de otros factores que son considerados por los expertos en la técnica. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en este documento es una composición oftálmicamente compatible para su administración al ojo de un sujeto.

En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden conservantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad,

potenciadores de la penetración, tampones, cloruro de sodio y agua oftalmológicamente aceptables, para formar una suspensión o solución oftálmica estéril acuosa.

En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden comprender además un agente terapéutico adicional. Otros agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, otros compuestos y anticuerpos útiles para tratar trastornos oculares. Una lista no limitante de tales agentes incluye agonistas del receptor X retinoides, tales como vitamina A, ácido retinoico, ácido fitánico, ácido litocólico, bexaroteno, ácido docosaheptaenoico o flurobexaroteno. Otros agentes terapéuticos adicionales incluyen esteroides oftálmicos tales como dexametasona, fluocinolona, loteprednol, difluprednato, fluorometolona, prednisolona, prednisona, medrisona, triamcinolona, betametasona, rimexolona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, otros agentes terapéuticos adicionales incluyen los utilizados para dirigirse a trastornos de enfermedades de la superficie ocular, tales como la enfermedad del ojo seco. Los ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen Xiidra® (lifitegrast), Restasis® (ciclosporina), minociclina, doxiciclina u otros antibióticos de tetraciclina. Otros ejemplos incluyen agentes queratolíticos tales como disulfuro de selenio, ácido salicílico, ácido glicólico, etc., o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano.

En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se administran a la superficie del ojo o al párpado de una a cuatro veces por día, de acuerdo con el criterio de rutina del médico experto. En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administran una, dos, tres o cuatro veces por día. En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar durante por lo menos una semana, cuatro semanas o más. En formas de realización particulares, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar durante hasta alrededor de 12 semanas, o más de alrededor de 12 semanas, o en forma crónica.

En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, se administran al ojo del sujeto. En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I'), o subfórmulas de los mismos, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se administran al ojo del sujeto. La administración al ojo incluye la administración a todas las partes del ojo, incluidas todas las partes de la superficie ocular, como la córnea, la conjuntiva y la unión corneoescleral, es decir, el limbo. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administran al párpado del sujeto. La

administración en el párpado incluye la administración individualmente en los párpados superior o inferior, o en ambos.

En determinadas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, reduce los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, produce una disminución de por lo menos alrededor del 10%, por lo menos alrededor del 15%, por lo menos alrededor del 20% o por lo menos alrededor del 30% en los síntomas y/o signos de la disfunción de la glándula de Meibomio, que incluyen uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño, fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como viento o baja humedad, o pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto.

En ciertas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o subfórmulas del mismo, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, reduce los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, produce una disminución de por lo menos alrededor del 10%, por lo menos alrededor del 15%, por lo menos alrededor del 20% o por lo menos alrededor del 30% en los síntomas y/o signos de la disfunción de la glándula de Meibomio, incluidos uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño, o fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como el viento o baja humedad, o pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto.

En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica proporcionada en este documento no produce un cambio (por ejemplo, de menos del 5% de diferencia, menos del 4% de diferencia o menos del 3% de diferencia) en uno o más de la agudeza visual mejor corregida, biomicroscopia con lámpara de hendidura, examen ocular dilatado o presión intraocular, en comparación con un placebo.

A menos que se especifique lo contrario, el peso o la dosificación a los que se hace referencia en este documento para los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos de Fórmula (I')

proporcionados en este documento es el peso o la dosificación del propio compuesto, no el de una de sus sales, que puede ser diferente para lograr el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el peso o la dosificación de una sal correspondiente de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula (I') adecuado para los métodos, las composiciones o combinaciones descriptos en este documento se pueden calcular sobre la base de la relación de los pesos moleculares de la sal y el compuesto en sí.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí comprenden una forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona.

Las formas de realización de la forma cristalina de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona aquí proporcionada incluyen la forma designada como Forma A. Las denominaciones usadas en el presente documento para identificar una forma específica, p. ej. la "Forma A", etc., no deben considerarse limitante con respecto a ninguna otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino que debe entenderse que estas designaciones son meros identificadores que también deben interpretarse de acuerdo con la información de caracterización también presentada aquí.

En cierta forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento comprenden una Forma A que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual que el XRPD que se muestra en la Fig. 1. En otras formas de realización, la composición farmacéutica comprende la Forma A caracterizada por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, y $23,1 \pm 0,2$. Por consiguiente, el patrón de XRPD para la Forma A puede comprender uno, dos, tres o cuatro picos representativos. En otras formas de realización, la composición farmacéutica comprende la Forma A caracterizada por un patrón de XRPD que comprende uno o más picos seleccionados de la Fig. 1, como se muestra en la Tabla 1.

En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento comprenden la Forma A que tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente igual que el perfil de DSC mostrado en la Fig. 2. En ciertas formas de realización, el perfil de DSC se caracteriza por un único evento endotérmico que representa la fusión del compuesto con un inicio de fusión a alrededor de $118,6^\circ\text{C}$ a una tasa de calentamiento de 10 K/min . En ciertas formas de realización, el perfil de DSC se caracteriza por un único evento endotérmico a alrededor de $121,5^\circ\text{C}$ a una tasa de calentamiento de 10 K/min , que representa la fusión del compuesto.

En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento comprenden la Forma A que tiene un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual que el perfil de TGA mostrado en la Fig. 3. En ciertas formas de realización, la pérdida de peso representa una pérdida de alrededor del 0,04% de la muestra, cuando la temperatura cambia de alrededor de 30°C a alrededor de 150°C. En determinadas formas de realización, la pérdida de peso representa una pérdida de menos de alrededor del 0,5% de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 30°C a alrededor de 150°C.

En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria comprenden una forma amorfa de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona. En ciertas formas de realización, la Forma A es sustancialmente pura.

Debe entenderse que en el espectro o patrón de XRPD hay una variabilidad inherente en los valores medidos en grados 2theta ($^{\circ}2\theta$) como resultado de, por ejemplo, la variación instrumental (incluidas las diferencias entre instrumentos). De este modo, debe entenderse que existe una variabilidad de hasta $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ en las mediciones de los picos de XRPD y, sin embargo, dichos valores de los picos todavía se considerarían representativos de una forma de estado sólido particular de los materiales cristalinos descritos en este documento. También debe entenderse que otros valores medidos de experimentos de XRPD y análisis de Karl Fisher, como la intensidad relativa y el contenido de agua, pueden variar como resultado de, por ejemplo, la preparación de la muestra y/o las condiciones de almacenamiento y/o ambientales, y sin embargo, los valores medidos se seguirán considerando representativos de una forma en estado sólido particular de los materiales cristalinos descritos en este documento.

Farmacología y utilidad.

En determinadas formas de realización, en la presente memoria se proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno ocular, en donde el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En ciertas otras formas de realización, se proporciona aquí un método para tratar una enfermedad o un trastorno ocular, en el que el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona de disfunción de la glándula de Meibomio, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa-punto, Acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono,

síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven–Johnson, epitelopatías corneales, neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, 5 ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentaria, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida queratitis por virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, esclerosis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes que se recuperan de queratitis neurotrófica. En otras formas de 10 realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.

En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, en el que el método comprende administrar un 15 compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, en el que el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I'), o 20 sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita.

En determinadas formas de realización, se proporciona en este documento un método para tratar los signos y/o síntomas de una enfermedad o un trastorno ocular, en donde el método 25 comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, se proporciona en este documento un método para tratar los signos y/o síntomas de una enfermedad o un trastorno ocular, en el que el método comprende administrar un 30 compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona de disfunción de la glándula de Meibomio, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis 35 vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa–punto, acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven–Johnson, epitelopatías corneales, neuropatías corneales (incluidas

neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentaria, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida queratitis por virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, esclerosis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes que se recuperan de queratitis neurotrófica. En otras formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.

En determinadas formas de realización, se proporciona en este documento un método para tratar los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, en la presente se proporciona un método para tratar los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita.

En determinadas formas de realización, se proporciona en este documento un método para tratar una enfermedad o un trastorno ocular, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad o un trastorno ocular, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona de disfunción de la glándula de Meibomio, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa-punto, acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven-Johnson, epitelopatías corneales, neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones

corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentaria, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida queratitis por virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, esclerosis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes que se recuperan de queratitis neurotrófica. En otras formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.

En determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en este documento, a un sujeto que lo necesita.

En determinadas formas de realización, se proporciona en este documento un método para tratar los signos y/o síntomas de una enfermedad o trastorno ocular, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar los signos y/o síntomas de una enfermedad o un trastorno ocular, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o subfórmulas del mismo, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada aquí, a un sujeto que lo necesita. En determinadas formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona de disfunción de la glándula de Meibomio, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa–punto, acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven–Johnson, epitelopatías corneales, neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales

recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatías (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentaria, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida queratitis por virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, escleritis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes que se recuperan de queratitis neurotrófica. En otras formas de realización, la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.

En determinadas formas de realización, se proporciona aquí un método para tratar los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, se proporciona aquí un método para tratar los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada aquí, a un sujeto que lo necesita.

En determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento un uso de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio. En otras formas de realización, se proporciona aquí un uso de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio. En otras formas de realización, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio. En determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento un uso de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio. En otras formas de realización, se proporciona en este documento un uso de un compuesto de Fórmula (I'), o subfórmulas del mismo, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio. En otras formas de realización, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto. En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, donde dicho método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano. En determinadas formas de realización, en la presente memoria se proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I') o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto. En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la disfunción de la glándula de Meibomio, donde dicho método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I') o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano.

En algunas formas de realización, se administra al ojo del sujeto un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, se administra al ojo del sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es adecuado para la administración oftálmica a un sujeto. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al párpado del sujeto. En algunas formas de realización, se administra al párpado del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, se administra al párpado del sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración al ojo incluye la administración a todas las partes del ojo, incluidas todas las partes de la superficie ocular, como la córnea, la conjuntiva y la unión corneoescleral, es decir, el limbo. La administración al párpado incluye la administración individualmente a los párpados superior o inferior, o a ambos. En algunas formas de realización, un

compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al ojo del sujeto. En algunas formas de realización, se administra al ojo del sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es adecuado para la administración oftálmica a un sujeto. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al párpado del sujeto. En algunas formas de realización, se administra al párpado del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, se administra al párpado del sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración al ojo incluye la administración a todas las partes del ojo, incluidas todas las partes de la superficie ocular, como la córnea, la conjuntiva y la unión corneoescleral, es decir, el limbo. La administración al párpado incluye la administración individualmente a los párpados superior o inferior, o a ambos.

En ciertas formas de realización, los métodos aquí descritos proporcionan la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita en una composición farmacéutica oftálmicamente compatible, donde dicho compuesto se presenta en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en una concentración de por lo menos alrededor de 0,5% p/p, por lo menos alrededor de 1,0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 % p/p. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta

en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

5 En ciertas formas de realización, los métodos aquí descritos proporcionan la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita en una composición farmacéutica oftálmicamente compatible, donde dicho compuesto se presenta en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en una concentración de por lo menos alrededor de 0,5% p/p, por lo menos alrededor de 1,0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 % p/p. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

En ciertas formas de realización, los métodos aquí descritos proporcionan la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, donde dicha composición farmacéutica es una composición oftálmicamente compatible y donde dicho compuesto se presenta en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la

composición farmacéutica en una concentración de por lo menos alrededor de 0,5% p/p, por lo menos alrededor de 1,0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la composición farmacéutica en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 % p/p. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la composición farmacéutica en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

En ciertas formas de realización, los métodos aquí descriptos proporcionan la administración de de una composición farmacéutica que comprende a compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, donde dicha composición farmacéutica es una composición oftálmicamente compatible y donde dicho compuesto se presenta en una concentración de alrededor de 0,01% p/p a alrededor de 5% p/p, o alrededor de 0,05% a alrededor de 3% p/p, o alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 0,5% p/p, o alrededor de 0,15% p/p, alrededor de 0,1% p/p, alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p alrededor de 1,5% p/p o alrededor de 2,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la composición farmacéutica en una concentración de por lo menos alrededor de 0,5% p/p, por lo menos alrededor de 1,0% p/p, por lo menos alrededor de 1,5% p/p, por lo menos alrededor de 2,0% p/p, por lo menos alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la composición farmacéutica en una concentración de no más de alrededor de 6,0% p/p, no más de alrededor de 4,5% p/p, no más de alrededor de 4,0% p/p, no más de alrededor de 3,5% p/p, o no más de alrededor de 3,0 %p/p. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta en la composición farmacéutica en una concentración de alrededor de 0,5% p/p, alrededor de 1,0% p/p, alrededor de 1,5% p/p, alrededor

de 2,0% p/p, alrededor de 2,5% p/p, alrededor de 3,0% p/p, alrededor de 3,5% p/p, alrededor de 4,0% p/p, alrededor de 4,5% p/p, alrededor de 5,0% p/p, alrededor de 5,5% p/p, o alrededor de 6,0% p/p.

5 En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se suministra a la superficie del ojo una a seis veces por día, de acuerdo con el criterio de rutina de médico experto. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se administra una, dos, tres o cuatro veces por día. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse durante por lo menos una semana, cuatro semanas o más. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo puede administrarse durante hasta alrededor de 12 semanas, o más de alrededor de 12 semanas, o en forma crónica.

15 En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se suministra a la superficie del ojo una a seis veces por día, de acuerdo con el criterio de rutina del médico experto. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo se administra una, dos, tres o cuatro veces por día. En ciertas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse durante por lo menos una semana, cuatro semanas, o más. En formas de realización particulares, un compuesto de Fórmula (I') o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo puede administrarse durante hasta alrededor de 12 semanas, o más de alrededor de 12 semanas, o en forma crónica.

25 En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se suministra a la superficie del ojo una a seis veces por día, de acuerdo con el criterio de rutina del médico experto. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una, dos, tres o cuatro veces por día. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse durante por lo menos una semana, cuatro semanas o más. En formas de realización particulares, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable

del mismo puede administrarse durante hasta alrededor de 12 semanas, o más de alrededor de 12 semanas.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se suministra a la superficie del ojo una a seis veces por día, de acuerdo con el criterio de rutina del médico experto. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una, dos, tres o cuatro veces por día. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse durante por lo menos una semana, cuatro semanas o más. En formas de realización particulares, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse durante hasta alrededor de 12 semanas, o más de alrededor de 12 semanas.

En determinadas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con un agente terapéutico adicional. En determinadas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con un agente terapéutico adicional. Otros agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, otros compuestos y anticuerpos útiles para tratar trastornos oculares. Una lista no limitante de tales agentes incluye agonistas del receptor X retinoides, tales como vitamina A, ácido retinoico, ácido fitánico, ácido litocólico, bexaroteno, ácido docosaheptaenoico o flurobexaroteno. Otros agentes terapéuticos adicionales incluyen esteroides oftálmicos tales como dexametasona, fluocinolona, loteprednol, difluprednato, fluorometolona, prednisolona, prednisona, medrisolona, triamcinolona, betametasona, rimexolona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, otros agentes terapéuticos adicionales incluyen los utilizados para atacar trastornos y enfermedades de la superficie ocular, tales como la enfermedad del ojo seco. Los ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen Xiidra® (lifitegrast), Restasis® (ciclosporina), minociclina, doxiciclina u otros antibióticos de tetraciclinas. Otros ejemplos incluyen agentes queratolíticos tales como disulfuro de selenio, ácido salicílico, ácido glicólico, etc., o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas formas de realización de los métodos descriptos en el presente documento, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce los signos y/o

síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio. En ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio.

5 En determinadas formas de realización, la disfunción de la glándula de Meibomio está asociada con uno o más de enfermedad del ojo seco, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa-punto, acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven-Johnson, epitelopatías corneales,

10 neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía

15 filamentosa, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida la queratitis por el virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, escleritis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes en recuperación de queratitis neurotrófica. En otras formas de realización, la disfunción de la glándula de Meibomio está asociada con uno o más de ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular,

20 chalación y orzuelo.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce una disminución de por lo menos alrededor de

25 10%, por lo menos alrededor de 15%, por lo menos alrededor de 20%, o por lo menos alrededor de 30% en los signos y/o síntomas de la disfunción de las glándulas de Meibomio, incluidos uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño, fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como viento o baja humedad,

30 pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto. En ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, no produce un cambio (por ejemplo, de menos del 5% de diferencia, diferencia inferior al 4% o diferencia inferior al 3%) en uno o más de mejor agudeza visual corregida, biomicroscopia

35 con lámpara de hendidura, examen de ojos dilatados y presión intraocular, en comparación con un placebo. En algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente

aceptable del mismo, produce una disminución de por lo menos alrededor del 10%, por lo menos alrededor del 15% %, por lo menos alrededor del 20%, o por lo menos alrededor del 30% en los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, incluidos uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño o fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como el viento o la baja humedad, pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto. En ciertas formas de realización de los métodos descritos en este documento, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, no produce un cambio (por ejemplo, de menos del 5% de diferencia, menos del 4% de diferencia o menos del 3% de diferencia) en uno o más de mejor agudeza visual corregida, biomicroscopia con lámpara de hendidura, examen de ojos dilatados y presión intraocular, en comparación con un placebo.

En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio. En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo reduce los signos y/o síntomas de disfunción de la glándula de Meibomio. En determinadas formas de realización, la disfunción de la glándula de Meibomio está asociada con uno o más de enfermedad del ojo seco, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa-punto, acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven-Johnson, epitelopatías corneales, neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentosa, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida la queratitis por el virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, esclerosis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes en recuperación de queratitis neurotrófica. En otras formas de realización, la disfunción de la glándula de Meibomio está asociada con uno o

más de ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo produce una disminución de por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 15%, por lo menos alrededor de 20%, o por lo menos alrededor de 30% en los signos y/o síntomas de la disfunción de las glándulas de Meibomio, incluidos uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño, fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como el viento o la baja humedad, o pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto. En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo no produce un cambio. (p. ej., de menos del 5% de diferencia, menos del 4% de diferencia o menos del 3% de diferencia) en uno o más de mejor agudeza visual corregida, biomicroscopia con lámpara de hendidura, examen de ojos dilatados y presión intraocular, en comparación con una placebo.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una disminución de por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 15%, por lo menos alrededor de 20% o por lo menos alrededor de 30% en los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio, incluidos uno o más de sequedad ocular, malestar o dolor ocular, picazón en los ojos, visión borrosa visión, ojos pesados o fatigados, ojos llorosos, hiperemia ocular, ardor o escozor ocular, sensación de arenilla o cuerpo extraño, o fotofobia o sensibilidad a la luz, párpados o márgenes de los párpados con costra, enrojecimiento o hinchazón, sensibilidad a factores ambientales como el viento o la baja humedad, o pérdida de tolerancia al uso de lentes de contacto. En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo no produce un cambio (p. ej., de menos del 5% de diferencia, menos del 4% de diferencia o menos del 3% de diferencia) en una o más de mejor agudeza visual corregida, biomicroscopia con lámpara de hendidura, examen de ojos dilatados y presión intraocular, en comparación con un placebo.

En algunas formas de realización, los síntomas de un paciente se evalúan haciéndole al paciente una serie de preguntas. Los cuestionarios permiten evaluar una variedad de síntomas asociados con el malestar ocular. En algunas formas de realización, el cuestionario es el cuestionario SPEED. El cuestionario SPEED evalúa la frecuencia y la gravedad de los síntomas del ojo seco de un paciente. Examina la aparición de síntomas en el día actual, las últimas 72 horas y los últimos tres meses. Una puntuación SPEED se contabiliza en función de las respuestas del paciente a las preguntas, para dar un rango de gravedad de los síntomas del paciente. El cuestionario SPEED incluye preguntas como las siguientes: 1) ¿Qué síntomas de ojo seco está experimentando y cuándo ocurren? 2) ¿Con qué frecuencia experimenta sequedad, arenilla o picazón en los ojos? 3) ¿Con qué frecuencia experimenta dolor o irritación de los ojos? 4) ¿Con qué frecuencia experimenta ardor o lagrimeo en los ojos? 5) ¿Con qué frecuencia experimenta fatiga ocular? y 6) ¿Qué tan severos son los síntomas? En algunas formas de realización, el cuestionario es el cuestionario IDEEL, que es similar al cuestionario SPEED descrito anteriormente.

La expresividad de la glándula de Meibomio se determina opcionalmente para evaluar la función de la glándula de Meibomio. En pacientes normales, la secreción de la glándula de Meibomio es un aceite entre transparente y amarillo claro. La secreción se excreta de las glándulas cuando se aplica presión digital sobre las glándulas. Los cambios en la expresividad de las glándulas de Meibomio son un indicador potencial de MGD. En algunas formas de realización, durante la expresión, se monitoriza la cuantificación de la cantidad de fuerza física aplicada durante la expresión, además de evaluar el volumen de lípidos y la cantidad de lípidos.

El tiempo de ruptura de la estabilidad de la lágrima (TBUT, conforme a sus siglas en inglés) es un marcador sustituto de la estabilidad de la lágrima. La inestabilidad de la película lagrimal es un mecanismo fundamental en el ojo seco y la MGD. Un TBUT bajo implica la posibilidad de compromiso de la capa lipídica y MGD. El TBUT se mide opcionalmente examinando el tiempo de ruptura de la fluoresceína, definido como el tiempo hasta la ruptura inicial de la película lagrimal después de un parpadeo. La fluoresceína se aplica opcionalmente humedeciendo una tira impregnada de fluoresceína disponible comercialmente con solución salina, que se aplica al fondo de saco inferior o conjuntiva bulbar. Luego se le pide al paciente que parpadee varias veces y mueva los ojos. A continuación, se analiza la ruptura con una lámpara de hendidura, un filtro azul cobalto y un haz de 4 mm de ancho. Se indica al paciente que parpadee, y se registra como medida el tiempo desde el movimiento ascendente del último parpadeo hasta la primera rotura de la película lagrimal o la formación de una mancha seca.

Otros métodos para evaluar los signos y/o síntomas de DGM incluyen, entre otros, la prueba de Schirmer, tinción de la superficie ocular, análisis de la morfología del párpado, meibografía, meibometría, interferometría, evaporimetría, análisis de la composición de lípidos lagrimales, fluorofotometría, meiscometría, grosor de la capa lipídica, índice de desaturación de la secreción de la glándula de Meibomio, análisis de osmolaridad de pérdida de la glándula de Meibomio, índices

de la dinámica de la película lagrimal, velocidad de lectura, evaporación y recambio lagrimal. El análisis de los signos y/o síntomas de MGD se realiza mediante métodos comúnmente entendidos conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas formas de realización de la presente invención, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce el aumento del índice de desaturación de lípidos no polares generados por células de la línea celular de glándulas sebáceas humanas (SZ95), cuando se mide *in vitro*, como se describe en este documento, en alrededor de 10% a alrededor de 200%, en alrededor de 10% a alrededor de 150%, alrededor de 10% a alrededor de 100%. En algunas formas de realización de la presente invención, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce el aumento del índice de desaturación de lípidos no polares generados por células de la línea celular de glándulas sebáceas humanas (SZ95), cuando se mide *in vitro*, como se describe en este documento, en alrededor de 10% a alrededor de 200%, en alrededor de 10% a alrededor de 150%, en alrededor de 10% a alrededor de 100%. En algunas formas de realización de la presente invención, la administración de un compuesto de Fórmula (I''), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, logra el aumento en el índice de desaturación de lípidos no polares generados por células de la línea celular de la glándula sebácea humana (SZ95), cuando se mide *in vitro* como se describe aquí, en alrededor de 10% a alrededor de 200%, en alrededor de 10% a alrededor de 150%, en alrededor de 10% a alrededor de 100%. En formas de realización particulares, el índice de desaturación aumenta en alrededor de 10%, alrededor de 20%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 70%, alrededor de 80%, alrededor de 90%, alrededor de 100%, alrededor de 110%, alrededor de 120%, alrededor de 130%, alrededor de 140%, alrededor de 150%, alrededor de 160%, alrededor de 170%, alrededor de 180%, alrededor de 190%, o alrededor de 200%.

En algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce una disminución de la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio en el sujeto. En algunas formas de realización, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o subfórmulas del mismo, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce una disminución en la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio en el sujeto. En formas de realización particulares, la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio se reduce en alrededor de 5, alrededor de 4, alrededor de 3, alrededor de 2 o alrededor de 1 grados centígrados.

En algunas formas de realización de la presente invención, al sujeto se le diagnostica disfunción de la glándula de Meibomio, o enfermedad del ojo seco, o enfermedad de la superficie

ocular. En algunas formas de realización, la administración disminuye los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio o de enfermedad del ojo seco o enfermedad de la superficie ocular. En formas de realización particulares, la administración de un compuesto de Fórmula (I), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce uno o más de los siguientes (o ensayos similares o equivalentes):

- i) aumento del tiempo de ruptura de la película lagrimal de por lo menos alrededor de 2, 3, 4 o 5 segundos;
- ii) mejora del grado de expresión de la glándula de Meibomio en 1, 2 o 3 grados;
- iii) aumento del menisco lagrimal de por lo menos alrededor de 10%;
- 10 iv) disminución de la tinción de fluoresceína corneal de por lo menos alrededor de 10%, o
- v) aumento de la puntuación de la prueba de Schirmer de por lo menos alrededor de 2 mm.

En algunas formas de realización, la administración disminuye los signos y/o síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio o de la enfermedad del ojo seco o enfermedad de la superficie ocular. En formas de realización particulares, la administración de un compuesto de Fórmula (I'), o sus subfórmulas, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, produce uno o más de los siguientes (o ensayos similares o equivalentes):

- vi) aumento del tiempo de ruptura de la película lagrimal de por lo menos alrededor de 2, 3, 4 o 5 segundos;
- vii) mejora del grado de expresión de la glándula de Meibomio en 1, 2 o 3 grados;
- 20 viii) aumento del menisco lagrimal de por lo menos alrededor de 10%;
- ix) disminución de la tinción corneal de fluoresceína de por lo menos alrededor de 10%, o
- x) aumento de la puntuación de la prueba de Schirmer de por lo menos alrededor de 2 mm.

Como se usa en este documento, "grado de expresión de la glándula de Meibomio" se refiere a una escala para evaluar la gravedad de la disfunción de la glándula de Meibomio, por ejemplo, como se describe en la referencia de Tomlinson, Alan, et al. (2011), "El Taller Internacional sobre la Disfunción de la Glándula de Meibomio: Informe del Subcomité de Diagnóstico", Investigative Ophthalmology & Visual Science, vol. 52, no. 4, pp. 2006–2049.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA.

30 La descripción completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos citados en este documento se incorpora como referencia para todos los propósitos.

EJEMPLOS.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre 35 alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándares, por

ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

5 Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica, o las siguientes:

ac.: acuoso	M y mM: molar y milimolar
br: amplio	mg: miligramo
d: doblete; dd: doblete de dobletes; ddd: doblete de doblete de dobletes	m/z: relación de masa a carga
DCM: diclorometano	N: equivalente por litro
DMF: dimetilformamida	RMN: resonancia magnética nuclear
DMSO: dimetil sulfóxido	NMP: N-metilpirrolidinona
EtOAc: etil acetato	q: cuartete
HPLC: cromatografía líquida de alta presión	s: singulete
h, hr: hora(s)	t: triplete td: triplete de dobletes tt: triplete de tripletes
Isco, ISCO: Cartucho de cromatografía instantánea que contiene gel de sílice proporcionado por Teledyne Isco	THF: tetrahidrofuranoo
LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida-espectrometría de masas	TFA: ácido trifluoroacético
MeOH: metanol	wt: peso
MS: masa	μL, mL y L: microlitro, mililitro y litro
m: multiplete	Rt. : tiempo de retención
min(s): minuto(s)	t. a. o T. A.: temperatura ambiente
mCPBA: ácido m-cloroperoxibenzoico	TEA: trietilamina
FCC: cromatografía de columna a instantánea	

Métodos analíticos.

Método de LCMS 1:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna AcQuity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; 5,2 min tiempo de ejecución, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo. Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–1250; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 10,2.

Método LCMS 2:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna : AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm, 2,1 x 30 mm; 2 min tiempo de ejecución, 2% solvente B de 0 a 0,1 min, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% solvente B durante 0,2 min. Solventes: solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua (v/v), solvente B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (v/v). Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–1250; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 2,6.

Método LCMS 3:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna : AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm 2,1 x 30 mm; 2 min tiempo de ejecución, 2% solvente B de 0 a 0,1 min, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% solvente B durante 0,2 min. Solventes: solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo. Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–1250; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 10,2.

Método LCMS 4:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm 2,1 x 50 mm; 5,2 min tiempo de ejecución, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua (v/v), solvente B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (v/v). Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–1250; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 2,6.

Método LCMS 5:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna AcQuity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; 5,2 min tiempo de ejecución, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo. Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–1600; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 10,2.

Método LCMS 6:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna AcQuity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; 5.2 min tiempo de ejecución, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo. Matriz de detección UV 210–400; detección de masa 120–2850; columna a 50 °C; caudal 1,0 mL/min; pH 10,2.

Método LCMS 7:

Instrumento: Agilent 1290 Infinity RRLC y Agilent 6120 Detector de Matriz de Diodo y Masa; columna BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm; 8 min tiempo de ejecución, 2 $\rightarrow$ 95% solvente B:solvente A de 0 a 7 min, 98% solvente A de 7,01 a 8 min. Solventes: solvente A = 5 mM acetato de amonio y 0,1% ácido fórmico en agua, solvente B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo. Columna a temperatura ambiente; caudal 0,45 mL/min.

Método LCMS 8:

Instrumento: Shimadzu Nexera High Pressure UHPLC y LCMS–2020; columna X–Bridge C18 3,5 μ m 4,6 x 50 mm; 10 min tiempo de ejecución, 5 $\rightarrow$ 95% solvente B:solvente A de 0 a 7,2 min, 95% solvente A de 7,21 a 10 min. Solventes: solvente A = 5 mM bicarbonato de amonio en agua, solvente B = 100% acetonitrilo. Columna a temperatura ambiente; caudal 1,0 mL/min.

Método LCMS 9:

Instrumento: Waters AcQuity UPLC; columna : AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1,7 μ m 2,1 x 30 mm; 1,15 min tiempo de ejecución, 5% solvente B de 0 a 0,1 min, 5 $\rightarrow$ 95% solvente B:solvente A de 0,1 a 0,9 min, 95% solvente B durante 0,25 min. Solventes: solvente A = 0,05% ácido fórmico en agua (v/v), solvente B = 0,04% ácido fórmico en metanol (v/v). Columna a 55 °C; caudal 1,0 mL/min.

Método LCMS 10:

Instrumento: Shimadzu Nexera High Pressure UHPLC y LCMS–2020; columna Synergi 2,5 μ m MAX–RP 100A Mercurio; 5 min tiempo de ejecución, 5 % solvente B:solvente A de 0 a 0,5 min, 5 $\rightarrow$ 95% solvente B:solvente A de 0,5 a 1,0 min, 95% solvente B:solvente A de 1,0 a 1,5 min, 95 $\rightarrow$ 5% solvente B:solvente A de 1,5 a 2,0 min, 5 % solvente B:solvente A de 2,0 a 3,0 min. Solventes: solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua, solvente B = 100% acetonitrilo. Columna a 40°C; caudal 2,0 mL/min.

Método LCMS 11:

Instrumento: Agilent 6120 Quadrupole LCMS; columna Kinetex C18 2,6 μ m 100A 4,6 x 30 mm; 5 min tiempo de ejecución, 5 $\rightarrow$ 90% solvente B:solvente A de 0 a 1,5 min, 90% solvente B:solvente A de 1,5 a 4,0 min, 90 $\rightarrow$ 5% solvente B:solvente A de 4,0 a 4,1 min. Solventes: solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua, solvente B = 100% acetonitrilo. Columna a temperatura ambiente; caudal 1,0 mL/min.

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las formas de realización preferidas se sintetizaron usando los métodos descritos en este documento u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

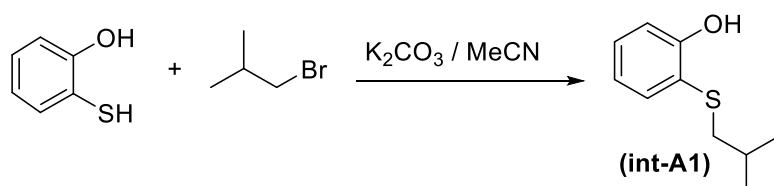
Los diversos materiales de partida, intermediarios y compuestos de las formas de realización preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las formas de realización preferidas pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que las formas de realización preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura trazada.

Síntesis de intermediarios.

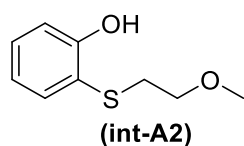
A) Tipo 1:

Síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**)



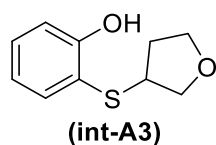
Se agregó 2-mercaptofenol (8,00 mL, 79 mmol) a una suspensión agitada de carbonato de potasio (21,91 g, 159 mmol) en acetonitrilo (200 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 min, se agregó 1-bromo-2-metilpropano (9,48 mL, 87 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron porciones adicionales de 0,3 eq de 1-bromo-2-metilpropano y 0,5 eq de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó adicionalmente durante un día más. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de Celite® para eliminar el carbonato de potasio sólido. El filtrado se purificó por cromatografía de columna (0–20% EtOAc/heptano) a fin de proporcionar 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,50 (dd, J=7,70, 1,59 Hz, 1 H) 7,25 – 7,32 (m, 1 H) 6,99 (dd, J=8,13, 1,16 Hz, 1 H) 6,90 (td, J=7,52, 1,34 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 2,64 (d, J=6,97 Hz, 2 H) 1,72 – 1,88 (m, 1 H) 1,04 (d, J=6,60 Hz, 6 H).

Síntesis de 2-((2-metoxietilo)tio)fenol (**int-A2**).



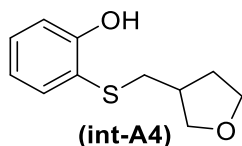
Se obtuvo 2-((2-metoxietilo)tio)fenol (**int-A2**) usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**), excepto que bromo-2-metilpropano se reemplazó con 1-bromo-2-metoxietano, y carbonato de potasio se reemplazó con carbonato de cesio. Método LCMS 4: Rt. = 0,80 min; m/z 151,0 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((tetrahidrofurano-3-il)tio)fenol (**int-A3**).



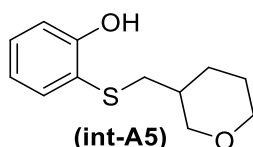
2-((Tetrahidrofurano-3-il)tio)fenol (**int-A3**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**), excepto que bromo-2-metilopropano se reemplazó con 3-bromotetrahidrofurano, y carbonato de potasio se reemplazó con carbonato de cesio. Método LCMS 3: Rt.= 0,74 min; m/z 196,1 [M+H]⁺.

5 *Síntesis de 2-(((tetrahidrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**).*



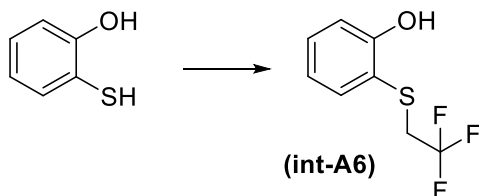
2-(((Tetrahidrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**), excepto que bromo-2-metilopropano se reemplazó con 3-(bromometilo)tetrahidrofurano. ¹H (CDCl₃) 7,49–7,44 (1H, m), 7,30–7,25 (1H, m), 7,01 (1H, d), 6,91–6,85 (1H, m), 3,90–3,85 (2H, m), 3,77–3,69 (1H, m), 3,56–3,51 (1H, m), 2,76–2,73 (2H, d), 2,41–2,32 (1H, m), 2,14–2,03 (1H, m), 1,70–1,56 (1H, m).

10 *Síntesis de 2-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A5**).*



2-(((Tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A5**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**), excepto que bromo-2-metilopropano se reemplazó con 3-(bromometilo)tetrahidro-2H-pirano. ¹H (CDCl₃) 7,46–7,43 (1H, m), 7,26–7,21 (1H, m), 7,01–6,97 (1H, m), 6,89–6,87 (1H, m), 3,96–3,89 (1H, m), 3,84–3,80 (1H, m), 3,44–3,36 (1H, m), 3,22–3,15 (1H, m), 2,95–2,88 (1H, d), 2,61–2,58 (2H, m), 1,97–1,94 (1H, m), 1,73–1,69 (1H, m), 1,64–1,59 (1H, m), 1,34–1,25 (1H, m).

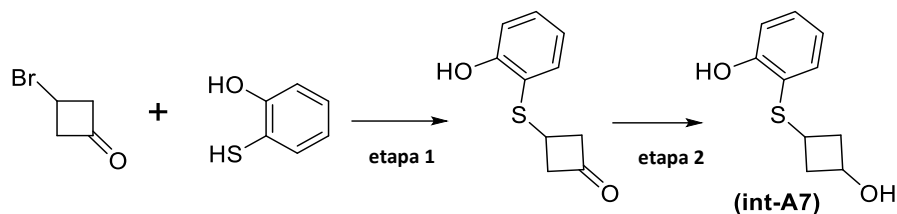
20 *Síntesis de 2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenol (**int-A6**).*



A una solución de 2-mercaptofenol (3 g, 23,80 mmol) en DMF (30mL) se agregó carbonato de potasio (8,22 g, 59,52 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetilo 4-metilbencenosulfonato (6,05 g, 23,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas, luego, a 40°C durante 4 horas y finalmente, a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (240 mL), y el pH se ajustó a pH 3 con HCl diluido a 20°C. La mezcla resultante se extrajo con tolueno (100 mL). La capa de tolueno se agitó con solución al 10% de KOH (50 mL). La capa acuosa se separó, y nuevamente se ajustó el pH a 2 con HCl concentrado. La mezcla resultante se extrajo con tolueno (100 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 25 mL), luego se secaron

sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener 2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenol (**int-A6**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 10,12 (s, 1H), 7,34–7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11–7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86–6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76–6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,78–3,86(m, 2H).

*Síntesis de 2-((3-hidroxiciclobutilo)tio)fenol (**int-A7**).*



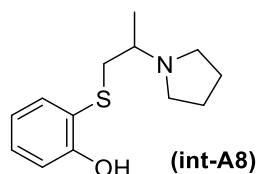
5

Etapa 1: A una solución de 3-bromociclobutanona (15 g, 61,4 mmol) y 2-mercaptofenol (8,03 mL, 80 mmol) en DMF (25 mL) enfriada hasta 0°C se agregó carbonato de cesio (50,0 g, 154 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se agregaron agua (250 mL) y etil acetato, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una almohadilla de sílice lavando con etil acetato, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–50% EtOAc en heptanos, a fin de proporcionar 3-((2-hidroxifenilo)tio)ciclobutanona.

Etapa 2: Una solución de 3-((2-hidroxifenilo)tio)ciclobutanona (2 g, 10,30 mmol) en MeOH (40 mL) se trató con borohidruro de sodio (0,779 g, 20,59 mmol) a 0 °C y se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó lentamente ácido cítrico acuoso al 10 % (5 mL), y después de cesar el burbujeo, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con etil acetato (3x), y luego, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–50% EtOAc en heptanos, a fin de proporcionar 2-((3-hidroxiciclobutilo)tio)fenol (**int-A7**). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 6,88 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,06 (tt, J = 7,7, 6,7 Hz, 1H), 3,05 (tt, J = 9,6, 7,3 Hz, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 2H).

20

*Síntesis de 2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)tio)fenol (**int-A8**).*

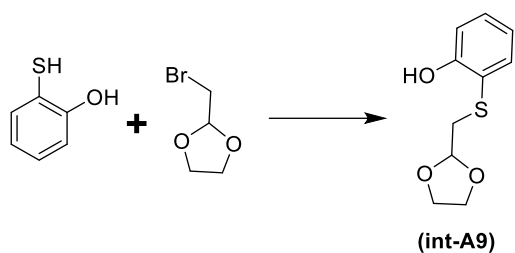


25

2-((2-(Pirrolidin-1-il)propil)tio)fenol (**int-A8**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**), excepto que bromo-2-metilpropano se reemplazó con 1-(1-cloropropan-2-il)pirrolidina, y se reemplazó con carbonato de cesio. Método LCMS 3: Rt. = 0,87 min; m/z 237,9 [M+H]⁺.

*Síntesis de 2-(((1,3-dioxolan-2-il)metilo)tio)fenol (**int-A9**).*

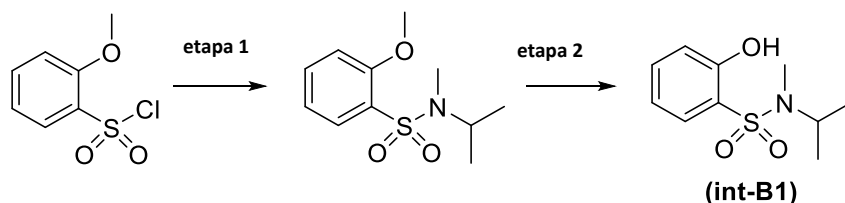
30



Se disolvió 2-hidroxitiofenol (0,862 mL, 7,93 mmol) en DMF (10 mL), luego, se agregó carbonato de potasio (2,410 g, 17,44 mmol) y se agitó a t. a. durante 30 min; luego, se agregó 2-(bromometilo)-1,3-dioxolano (0,903 mL, 8,72 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se purificó en un instrumento ISCO usando eluyentes heptano : DCM (0–30%), y las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 2-(((1,3-dioxolan-2-il)metilo)tio)fenol (**int-A9**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,07 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,0 Hz, 2H).

B) Tipo 2:

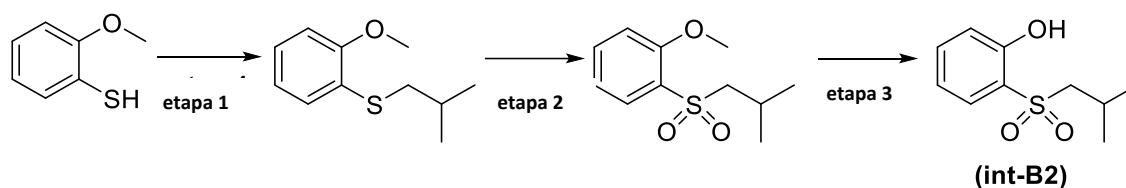
*Síntesis de 2-hidroxi-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**int-B1**).*



Etapa 1: Una solución de N-metilopropan-2-amina (0,655 mL, 6,29 mmol) y trietilamina (1,349 mL, 9,68 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C se trató por goteo con una solución de cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (1 g, 4,84 mmol) en DCM (5 mL), y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con 1 N HCl y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad a fin de proporcionar N-isopropil-2-metoxi-N-metilobencenosulfonamida en forma de un aceite.

Etapa 2: Una solución de N-isopropil-2-metoxi-N-metilobencenosulfonamida (1,1 g, 4,52 mmol) en diclorometano seco (30 mL) se trató a temperatura ambiente con tribromuro de boro (1,0 M en DCM, 9,04 mL, 9,04 mmol) y se agitó durante 3 horas. Se agregó hielo agua por goteo hasta que cesó la reacción vigorosa, luego se agregó agua adicional (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de proporcionar 2-hidroxi-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**int-B1**). Método LCMS 3: Rt. = 0,71 min.; m/z 228,2 [M-H]⁻.

Síntesis de 2-(isobutilosulfonilo)fenol (int-B2).

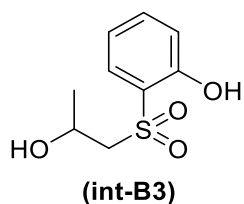


Etapa 1: Una solución de 2-metoxibencenotiol (3 mL, 24,61 mmol) en DMF (30 mL) se enfrió hasta 0 °C, y luego se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,083 g, 27,1 mmol) en porciones, y la suspensión luego se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de cesar el burbujeo, 1-bromo-2-metilpropano (4,01 mL, 36,9 mmol) se agregó durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregaron solución de cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc, y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a fin de proporcionar isobutilo(2-metoxifenilo)sulfano. El material bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,88 (dt, J=13,39, 6,69 Hz, 1 H) 2,77 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,84 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,92 (td, J=7,58, 1,14 Hz, 1 H) 7,10 – 7,20 (m, 1 H) 7,20 – 7,29 (m, 1 H).

Etapa 2: A una solución de isobutilo(2-metoxifenilo)sulfano (4,76 g, 24,25 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó mCPBA (13,59 g, 60,6 mmol), y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío. Se agregaron solución acuosa 2 N de NaOH y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución 2 N de NaOH, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0–50% EtOAc en heptanos) a fin de proporcionar 1-(isobutilosulfonilo)-2-metoxibenceno. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,02 (dd, J=6,69, 1,52 Hz, 6 H) 2,17 – 2,28 (m, 1 H) 3,25 (dd, J=6,51, 1,45 Hz, 2 H) 3,97 (d, J=1,52 Hz, 3 H) 7,03 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,64 Hz, 1 H) 7,51 – 7,62 (m, 1 H) 7,91 – 8,01 (m, 1 H).

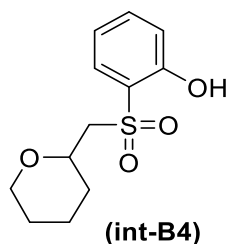
Etapa 3: A una solución de 1-(isobutilosulfonilo)-2-metoxibenceno (4,50 g, 19,71 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó tribromuro de boro (1,0 M en DCM, 23,65 mL, 23,65 mmol) durante 20 min, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó hielo lentamente, y la solución acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0–50% EtOAc en heptanos) a fin de proporcionar 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (d, J=6,69 Hz, 7 H) 2,28 (dt, J=13,26, 6,63 Hz, 1 H) 3,04 (d, J=6,44 Hz, 2 H) 6,95 – 7,10 (m, 2 H) 7,52 (ddd, J=8,53, 7,20, 1,71 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,15, 1,71 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H).

Síntesis de 2-((2-hidroxipropil)sulfonilo)fenol (int-B3).



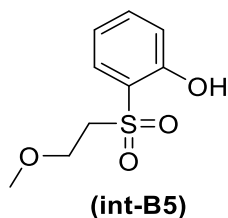
2-((2-Hidroxipropil)sulfonilo)fenol **(int-B3)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutilosulfonilo)fenol **(int-B2)**, excepto que el 1-bromo-2-metilopropano se reemplazó con 1-bromopropan-2-ol. Método LCMS 11: Rt. = 1.67 min; m/z 219,1 [M+H]⁺.

*Síntesis de 2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenol **(int-B4)**.*



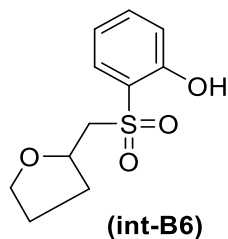
2-(((Tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenol **(int-B4)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutilosulfonilo)fenol **(int-B2)**, excepto que el 1-bromo-2-metilopropano se reemplazó con 2-(bromometilo)tetrahydro-2H-pirano. Método LCMS 11: Rt.= 1,89 min; 257,1 m/z [M+H]⁺.

*Síntesis de 2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenol **(int-B5)**.*



2-((2-Metoxietilo)sulfonilo)fenol **(int-B5)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutilosulfonilo)fenol **(int-B2)**, excepto que el 1-bromo-2-metilopropano se reemplazó con 1-bromo-2-metoxietano. Método LCMS 11: Rt. = 1,66 min; m/z 217,1 [M+H]⁺.

*Síntesis de 2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol **(int-B6)**.*

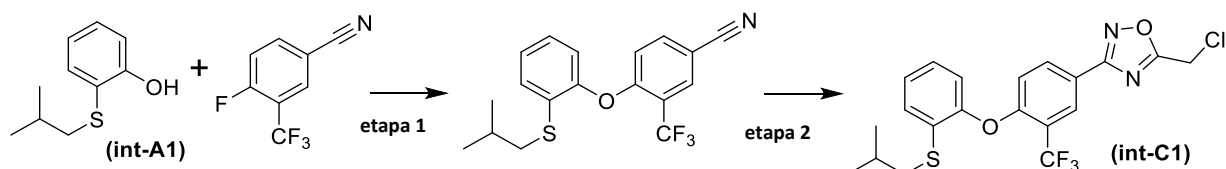


2-(((Tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol **(int-B6)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(isobutilosulfonilo)fenol **(int-**

B2), excepto que el 1-bromo-2-metilpropano se reemplazó con 2-(bromometilo)tetrahydrofurano. Método LCMS 2: Rt.= 0,69 min; m/z 243,4 [M+H]⁺.

C) Tipo 3:

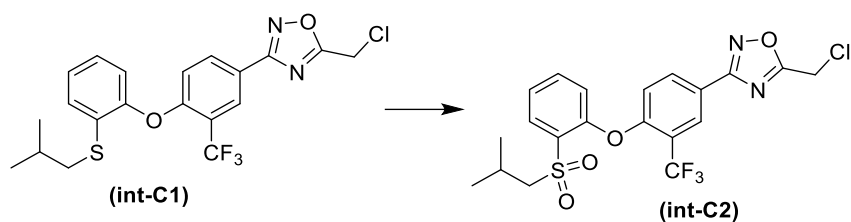
Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**).



Etapa 1: A una solución de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) (10,7 g, 38,2 mmol) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de cesio (24,86 g, 76 mmol), seguido de 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (7,22 g, 38,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Luego se agregó agua (300 mL), y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl (2 x 400 mL), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de obtener 4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)benzonitrilo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

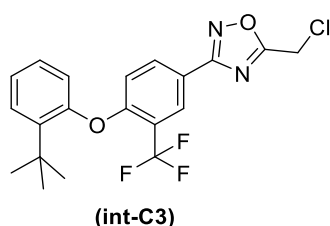
Etapa 2: Una solución de 4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (12,9 g, 36,7 mmol) en etanol (130 mL) se trató con hidroxilamina (9,94 mL, 367 mmol), se entibió hasta 45°C durante 2 horas, y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo alto vacío, y el residuo luego se disolvió en tolueno (130 mL) y se trató con cloruro de cloroacetilo (4,41 mL, 55,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 110°C durante 24 horas. Se agregó cloruro de cloroacetilo adicional (4,41 mL, 55,1 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 3 horas. La mezcla luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en etil acetato (200 mL), se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0-20% etil acetato en heptanos, a fin de proporcionar 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (ddt, J = 10,2, 7,5, 3,8 Hz, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,74 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 6H).

Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**).



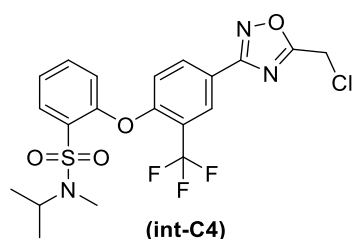
Una solución de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**) (12,2 g, 27,5 mmol) en diclorometano (150 mL) se trató a temperatura ambiente con mCPBA (18,52 g, 83 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se trató con tiosulfato de sodio ac. sat., y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad a fin de proporcionar 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H.)

*Síntesis de 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**).*



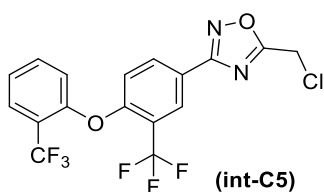
3-(4-(2-(Ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**), excepto que 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) se reemplazó con 2-(ter-butilo)fenol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,13–8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47–7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18–7,27 (m, 1H), 6,91–6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86–6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

*Síntesis de 2-(4-(5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilbencenosulfonamida (**int-C4**).*



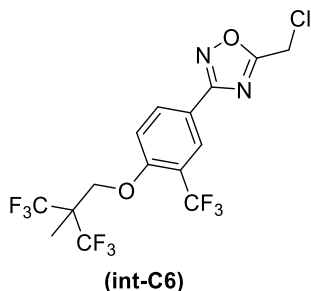
2-(4-(5-(Clorometilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**int-C4**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en las etapas 1-2 para la síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**), excepto que 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) se reemplazó con 2-hidroxi-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**int-B1**). Método LCMS 3: Rt.= 1,35 min; m/z 490,2 [M+H]⁺.

*Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C5**).*



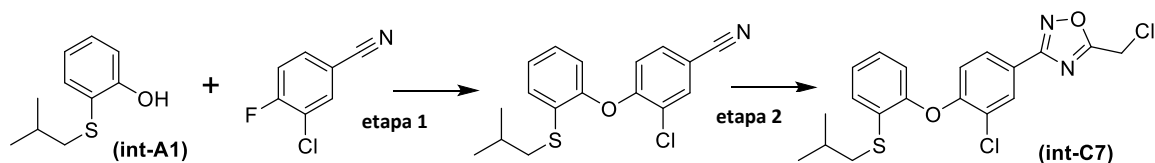
5-(Clorometilo)-3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C5**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en las etapas 1-2 para la síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**), excepto que 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) se reemplazó con 2-(trifluorometilo)fenol. Método LCMS 3: Rt. =1,17 min; m/z 423,1 [M+H]⁺.

*Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**).*



5-(Clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento para la síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**), excepto que 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) se reemplazó con 3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propan-1-ol. Método LCMS 2: Rt.= 1,28 min; m/z 457,2 [M+H]⁺

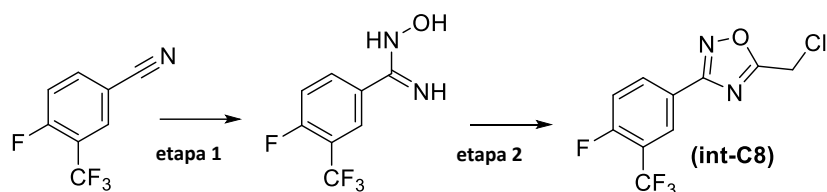
*Síntesis de 3-(3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C7**).*



Etapa 1: Carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol) se agregó a una solución de 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) (75 mg, 0,411 mmol) y 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (64,0 mg, 0,411 mmol) en DMF (4 mL). La suspensión resultante se calentó hasta 160°C bajo irradiación de microondas durante 30 min. La reacción se filtró y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3x) a fin de proporcionar 3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)benzonitrilo. El material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. Método LCMS 5: Rt. = 3,29 min.; m/z 318,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Etapa 2: Se agregó hidroxilamina (0,121 mL, 4,09 mmol) a una solución de 3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)benzonitrilo (130 mg, 0,409 mmol) en EtOH (1,5 mL), y la reacción se calentó hasta 45 °C. Después de 2 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida. El material se recogió en tolueno (1,5 mL). Se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (0,036 mL, 0,452 mmol), y la reacción se calentó hasta 100°C durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el material bruto se purificó mediante la cromatografía de columna instantánea eluyendo 0–40% EtOAc en heptano. Se recogieron las fracciones de producto, se combinaron y se concentraron a fin de obtener 3-(3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C7**). Método LCMS 5: Rt.= 3,61 min.; m/z 409,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

*Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C8**).*

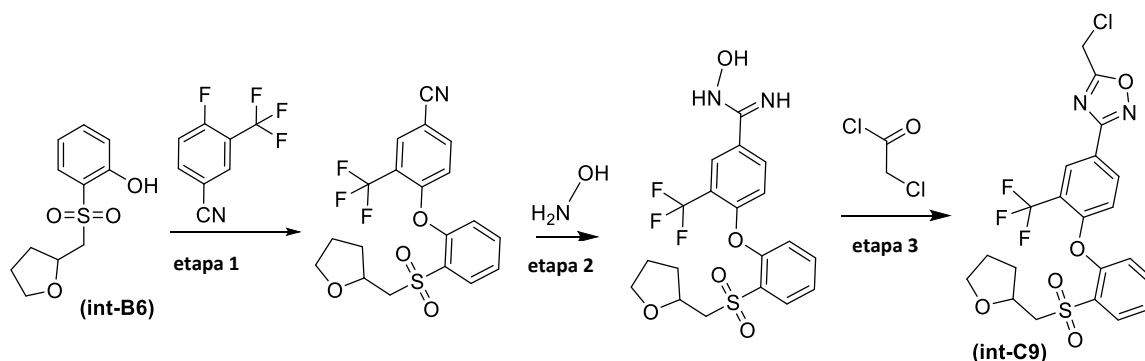


Etapa 1: En un matraz de 3 cuellos de 500 mL, a una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (15,0 g, 79,32 mmol) en metanol (150 mL) se agregó una solución de hidroxilamina al 50% en peso en agua (52,4 mL, 793,2 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 150 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de proporcionar 4-fluoro-N-hidroxi-3-(trifluorometilo)bencimidamida. Método LCMS 3: Rt. =

0,97 min.; m/z 223,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9,88 (s, 1H), 8,02–8,03 (m, 2H), 7,51–7,56 (m, 1H), 6,06 (s, 2H).

Etapa 2: En un matraz de 3 cuellos de 500 mL, a una solución de 4-fluoro-N-hidroxi-3-(trifluorometilo)bencimidamida (16,0 g, 72,0 mmol) en tolueno (160 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (17,2 mL, 216,2 mmol) por goteo a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción amarilla turbia se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La solución de reacción transparente luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se apagó con hielo-agua fría. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y salmuera (100 mL); se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna usando 3–6% etil acetato–hexano a fin de obtener 5-(clorometilo)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C8**). ^1H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.38–8.39 (m, 1H), 8.25–8.27 (m, 1H), 7.73–7.78(m, 1H), 5.24(s, 2H).

Síntesis de 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C9**).



Etapa 1: 2-(((Tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol (**int-B6**) (2,56 g, 10,58 mmol) se disolvió en DMF (21,15 mL), luego se agregó carbonato de cesio (6,89 g, 21,15 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (2 g, 10,58 mmol), y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción luego se agregó a 100 mL de agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$ y luego se purificó por cromatografía de columna instantánea con eluyentes heptano : EtOAc 0–100%. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)benzonitrilo. Método LCMS 3: R_t . = 1,05 min; m/z 429,4 $[M+H]^+$.

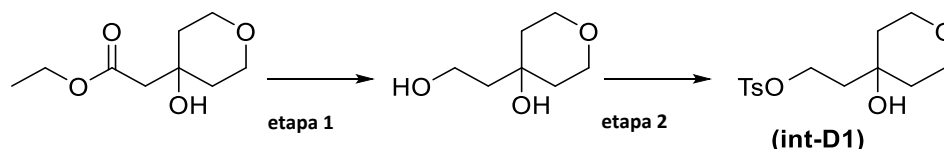
Etapa 2: Hidroxilamina (3,18 mL, 58,3 mmol) se agregó a 4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (2,4 g, 5,83 mmol) en etanol (29,2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 hrs. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío a fin de proporcionar N'-hidroxi-4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-

(trifluorometilo)bencimidamida que se llevó directamente sin purificación. Método LCMS 3: Rt.= 0,85 min; m/z 445,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: Cloruro de cloroacetilo (0,703 mL, 8,78 mmol) se agregó a una solución de N'-hidroxi-4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)bencimidamida (2,6 g, 5,85 mmol) en tolueno (11,70 mL), y la mezcla de reacción luego se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó en un instrumento ISCO usando eluyentes heptano : EtOAc 0-100%. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C9**). Método LCMS 3: Rt. = 1,21 min; m/z 520,5 [M+H]⁺.

D) Tipo 4:

Síntesis de 2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etilo 4-metilbencenosulfonato (**int-D1**).

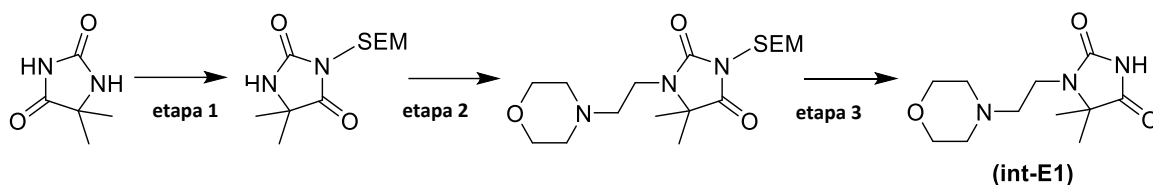


Etapa 1: Hidruro de litio aluminio (1,250 g, 32,9 mmol) se suspendió en tetrahydrofurano seco (100 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó una solución de etilo 2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)acetato (6,2 g, 32,9 mmol) en tetrahydrofurano (100 mL), y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaOH al 50% ac. (12 mL), y la mezcla se sonicó, y luego se filtró. La capa orgánica se recogió, y los sólidos se lavaron con DCM. Se agregaron otros 20 mL de NaOH ac. al 50% al residuo sólido, y la capa acuosa resultante se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de proporcionar 4-(2-hidroxietilo)tetrahydro-2H-piran-4-ol.

Etapa 2: Una solución de 4-(2-hidroxietilo)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,7 g, 11,63 mmol) en piridina (15 mL) se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (2,439 g, 12,79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0-100% EtOAc en heptanos, a fin de proporcionar 2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etilo 4-metilbencenosulfonato (**int-D1**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,64 (ddd, J = 13,6, 10,5, 5,5 Hz, 2H), 1,52 – 1,42 (m, 2H).

E) Tipo 5:

Síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-E1**)



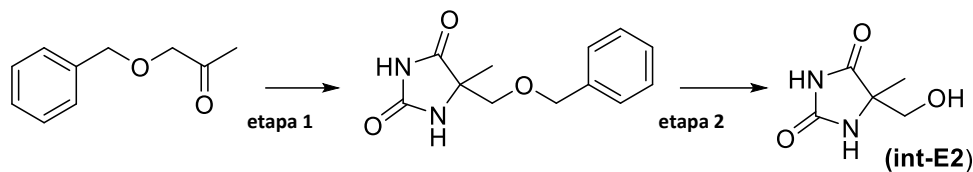
Etapa 1: Se agregó cloruro de 2-(trimetilosililo)etoximetilo (1,83 mL, 10,30 mmol) a una solución de dimetilo hidantoína (1,1 g, 8,58 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (4,50 mL, 25,8 mmol) en DCM (8 mL) a 0 °C en porciones durante 1 h. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M HCl (2 x 10mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó mediante la cromatografía de columna instantánea, eluyendo 0–100% EtOAc en heptano a fin de proporcionar 5,5–dimetilo–3–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)imidazolidina–2,4–diona. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,93 (s, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 2: Carbonato de cesio (3,58 g, 10,97 mmol) se agregó a una solución de 5,5–dimetilo–3–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)imidazolidina–2,4–diona (0,95 g, 3,66 mmol) y 4–(2–bromoetilo)morfolina (1,21 g, 4,39 mmol) en DMF (10 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El material se sometió a la destilación azeotrópica con heptano varias veces y se colocó bajo alto vacío durante la noche a fin de proporcionar 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)imidazolidina–2,4–diona. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,67 – 2,44 (m, 6H), 1,43 (s, 6H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 3: Se agregó ácido trifluoroacético (5,18 mL, 67,3 mmol) a una solución de 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)imidazolidina–2,4–diona (1,25 g, 3,36 mmol) en DCM (10 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno (3x). El residuo bruto se dejó secar bajo alto vacío durante 48 horas. El residuo luego se recogió en diclorometano (50 mL) y se lavó con solución saturada de carbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material se disolvió en acetonitrilo (10 mL), y se agregó *N*1,*N*2–dimetiloetano–1,2–diamina (0,362 mL, 3,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se precipitó un sólido de la solución. La reacción se filtró, y se recogió el sólido a fin de proporcionar

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-E1**). ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,76 (s, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

*Síntesis de 5-(hidroximetilo)-5-metiloimidazolidina-2,4-diona (**int-E2**).*



5

Etapa 1: Carbonato de amonio (21,91 g, 228 mmol) se disolvió en etanol (45,0 mL) y agua (45,0 mL), y luego se agregó 1-(benciloxi)propan-2-ona (9 mL, 57,0 mmol). Se agregó luego cianuro de potasio (7,42 g, 114 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío para eliminar el etanol y luego se filtró. El filtrado luego se suspendió con MeOH (100 mL) a 40 °C y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se disolvió en DCM y luego se purificó por medio de un instrumento ISCO usando DCM : MeOH (0–30%) con 0,1% TEA como modificador. Las fracciones de producto luego se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 5-((benciloxi)metilo)-5-metiloimidazolidina-2,4-diona. Método LCMS 3: Rt. = 0,57 min; m/z 235,4 [M+H]⁺.

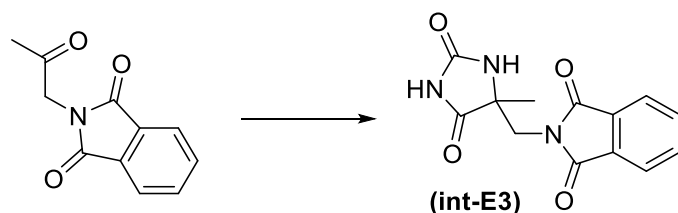
10

15

Etapa 2: 5-((benciloxi)metilo)-5-metiloimidazolidina-2,4-diona (6,5 g, 27,7 mmol) en etanol (40 mL) se desgasificó con N₂, luego se agregó paladio al 10% (2,95 g, 2,77 mmol) sobre carbono, y la mezcla se hidrogenó usando un hidrogenador Parr (H₂: 344 kPa (50 psi)) durante 72 horas. Se obtuvo la conversión parcial. Se agregó paladio adicional (2,95 g, 2,77 mmol), y la reacción se repitió usando un hidrogenador Parr (H₂: 344 kPa (50 psi)) durante 4 días. La mezcla de reacción luego se filtró y se lavó con metanol a fin de obtener 5-(hidroximetilo)-5-metiloimidazolidina-2,4-diona (**int-E2**). Método LCMS 3: Rt.= 0,53 min; m/z 252,3 [M+H]⁺.

20

*Síntesis de 2-((4-metilo-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**int-E3**).*



25

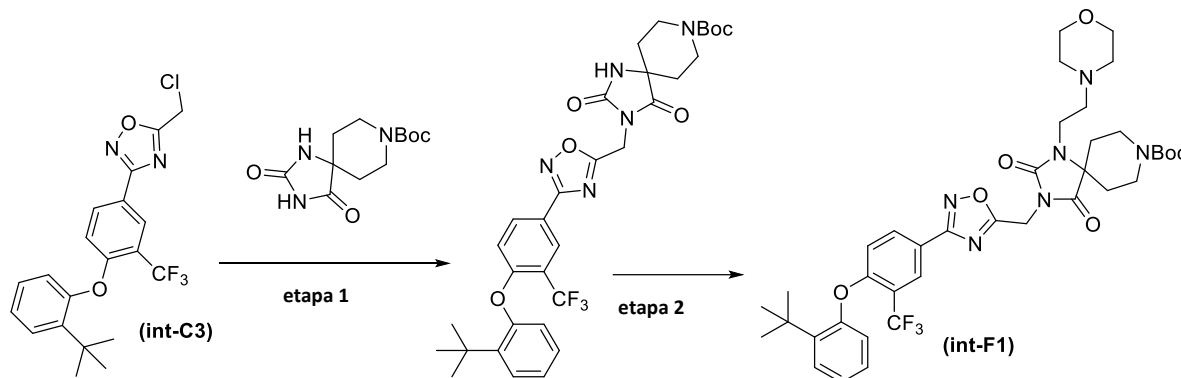
Se calentaron 2-(2-oxopropil)isoindolina-1,3-diona (14,2 g, 69,9 mmol), carbonato de amonio (23,50 g, 245 mmol), cianuro de potasio (6,83 g, 105 mmol) en etanol (70 mL) y agua (70,0 mL) a 75 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y los volátiles se evaporaron al vacío. La mezcla de reacción se dividió entre etil acetato (150 mL) y H₂O (100 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 7 y se extrajo con más etil acetato (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el producto

30

bruto 2-((4-metilo-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**int-E3**). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 – 7,88 (m, 1H), 7,64 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

5 F) Tipo 6:

Síntesis de *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(*ter*-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F1**).



10 Etapa 1: A una solución de 3-(4-(2-(*ter*-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) (1,0 g, 2,43 mmol) disuelta en DMF (6 mL) se agregó carbonato de potasio (0,504 g, 3,65 mmol), seguido de *ter*-butilo 2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (0,656 g, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado. El producto precipitado se recogió por filtración, y la mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido resultante se combinó con el producto sólido filtrado a fin de proporcionar *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(*ter*-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,5 g, 0,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 8,06–8,09(d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46–7,48(d, J=6,4 Hz, 1H), 7,16–7,27 (m, 2H), 6,99(s, 1H), 6,85–6,90 (m, 2H), 5,00(s, 1H), 3,99 (bs, 2H), 3,25–3,31(m, 2H), 2,06–2,12(m, 2H), 1,65–1,7 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

15

20

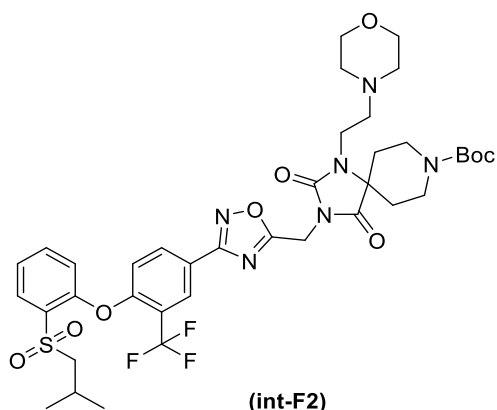
Etapa 2: A una solución de *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(*ter*-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,6 g, 0,93 mmol) en DMF (6 mL) se agregaron carbonato de cesio (1,093 g, 3,35 mmol) y 4-(2-bromoetilo)morfolina, bromhidrato (0,308 g, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se vertió en hielo triturado. El producto precipitado se recogió por filtración, y la mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (50mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido resultante se combinó con el producto sólido filtrado a fin de

25

30

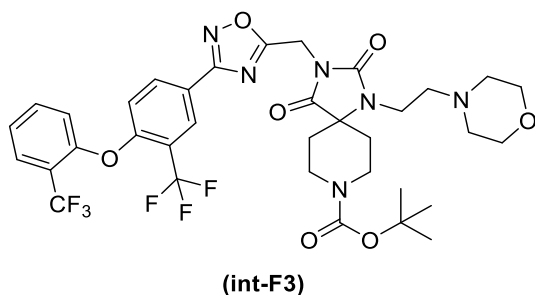
proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F1**). Método LCMS 11: Rt. = 2,25 min.; m/z 758,7 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,06–8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47–7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17–7,25 (m, 2H), 6,85–6,91 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,11–4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,54–2,62 (m, 6H), 1,94–1,96 (m, 2H), 1,80–1,83 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**).



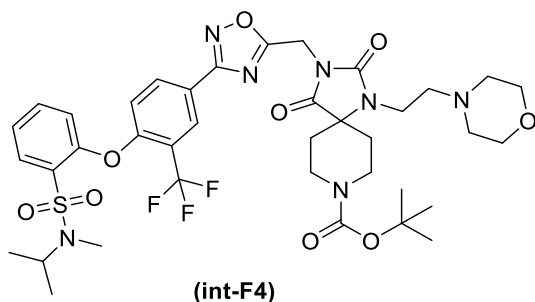
Ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F1**), excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**). Método LCMS 5: Rt. = 3,16 min; m/z 821,9 [M+H]⁺.

Síntesis de ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F3**).



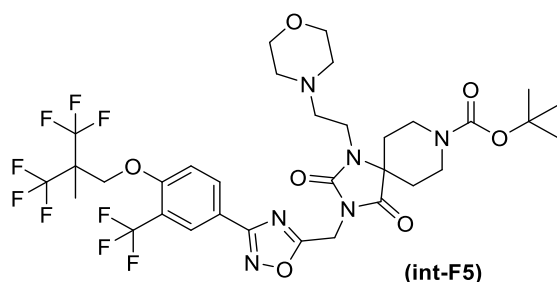
Ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F3**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F1**), excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C5**). Método LCMS 3: Rt. = 1,38 min; m/z 769,4 [M+H]⁺.

Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(N-isopropil-N-metilosulfamoil)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F4**).



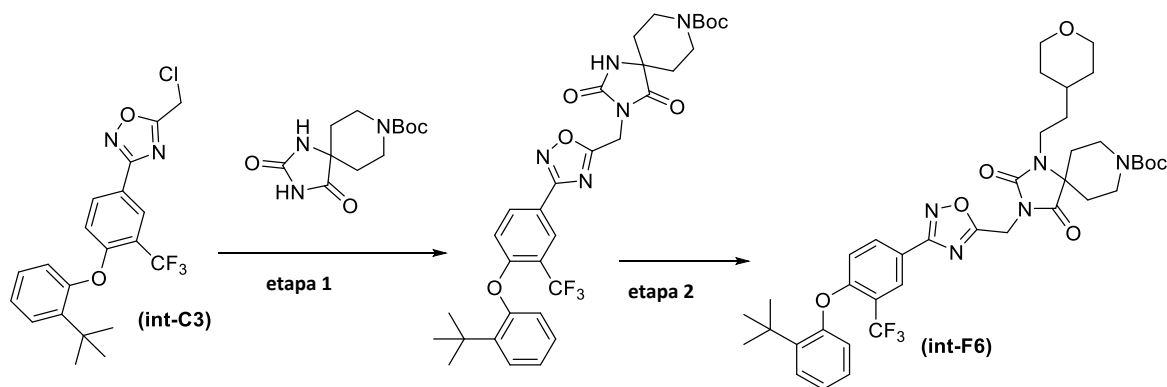
Ter-butilo 3-((3-(4-(2-(N-isopropil-N-metilosulfamoil)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F4**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F1**), excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se reemplazó con 2-(4-(5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**int-C4**). Método LCMS 5: Rt. = 3,20 min; m/z 836,4 [M+H]⁺.

Síntesis de ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F5**).



Ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato **(int-F5)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato **(int-F1)**, excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol **(int-C3)** se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol **(int-C6)**. Método LCMS 3: Rt.= 1,36 min, m/z 803,6 [M+H]⁺.

*Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato **(int-F6)**.*

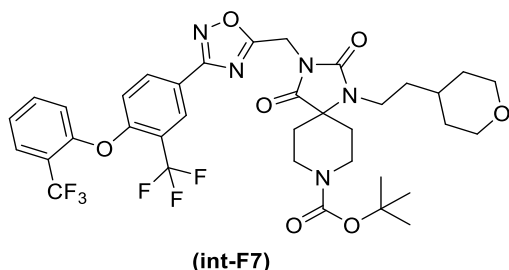


Etapa 1: A una solución de 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol **(int-C3)** (1,0 g, 2,43 mmol) disuelto en DMF (6 mL) se agregó carbonato de potasio (0,504 g, 3,65 mmol), seguido de ter-butilo 2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (0,656 g, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado. El producto precipitado se recogió por filtración, y la mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido resultante se combinó con el producto sólido filtrado a fin de proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,5 g, 0,77

mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,06–8,09(d, J =8,4 Hz, 1H), 7,46–7,48(d, J =6,4 Hz, 1H), 7,16–7,27 (m, 2H), 6,99(s, 1H),6,85–6,90 (m, 2H), 5,00(s, 1H), 3,99 (bs, 2H), 3,25–3,31(m, 2H), 2,06–2,12(m, 2H), 1,65–1,7 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

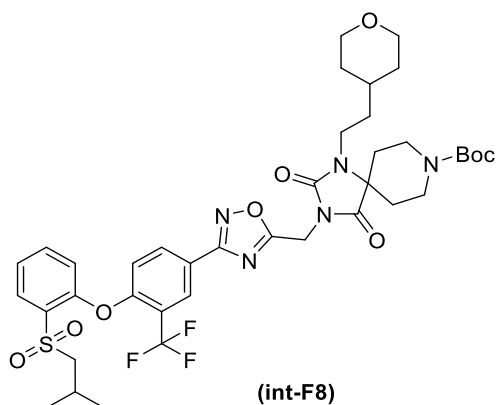
Etapa 2: A una solución de (ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,5 g, 0,77 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,886 g, 2,71 mmol), seguido de 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-pirano (0,18 g, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se vertió en hielo triturado. El producto precipitado se recogió por filtración, y la mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido resultante se combinó con el producto sólido filtrado a fin de proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**). Método LCMS 11: Rt.= 2,49 min; m/z 700,6 [M+H-56]⁺.

Síntesis de ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F7**).



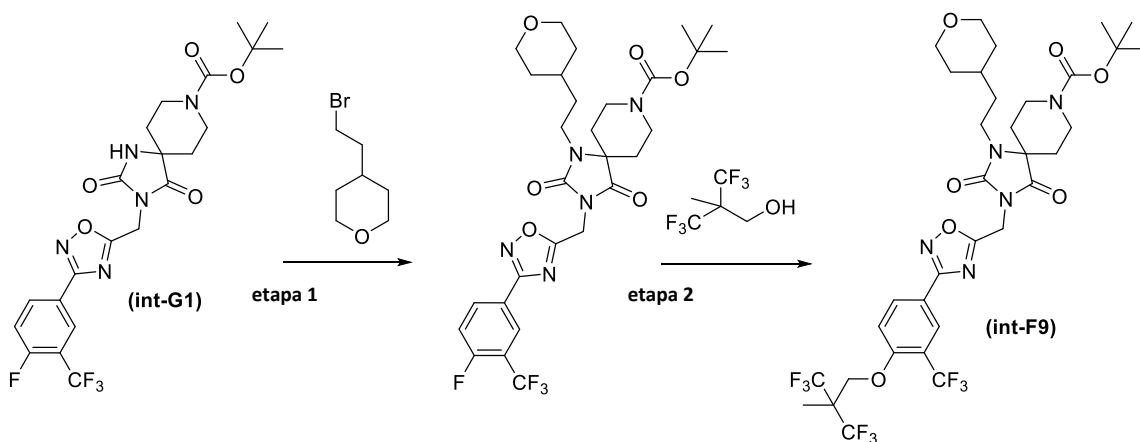
Ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F7**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**), excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C5**). Método LCMS 3: Rt. = 1,41 min; m/z 768,1 [M+H]⁺.

Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F8**).



5 Ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F8**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**), excepto que 3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C3**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**). Método LCMS 3: Rt. = 1,38 min; m/z 820,4 [M+H]⁺.

15 Síntesis de ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F9**).



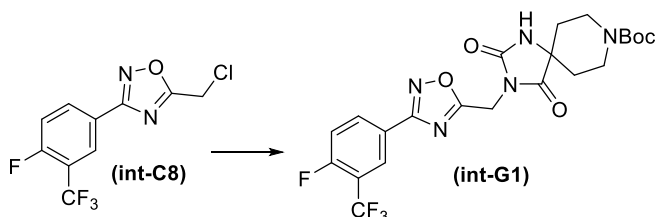
20 Etapa 1: Carbonato de cesio (4315 mg, 13,24 mmol) se agregó a la mezcla de ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-G1**) (1700 mg, 3,31 mmol) y 4-(2-bromoetilo)tetrahidro-

2H-piran (767 mg, 3,97 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego la mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía de columna instantánea (0–100% EtOAc/hept) a fin de proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato. ESI-MS m/z $[M+H]^+$: 626,2.

Etapa 2: Se agregó 2-metilopropan-2-olato de potasio (1M en THF) (2,494 mL, 2,494 mmol) a 3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propan-1-ol (0,414 g, 2,110 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. Después de 5 min, se agregó ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,2 g, 1,918 mmol) en tetrahydrofurano (30 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre salmuera, sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía de columna instantánea (0–100% EtOAc/hept) a fin de proporcionar ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F9**). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: 802,3.

G) Tipo 7:

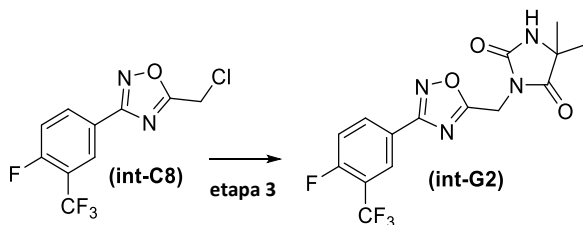
Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-G1**)



En un matraz de tres cuellos de 250 mL, a una solución de 5-(clorometilo)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C8**) (5,0 g, 17,81 mmol) y ter-butilo 2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (4,79 g, 17,81 mmol) en DMF seca (50 mL) se agregó carbonato de potasio (3,69 g, 26,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado, con agitación durante 15 minutos. El precipitado sólido formado se aisló por medio de la filtración al vacío, se lavó con agua fría y se secó al vacío a fin de proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-G1**). Método LCMS 7: Rt. = 1,90 min.; m/z 512,4 $[M-H]^-$; ^1H RMN (400 MHz,

(CD₃)₂SO) δ 9,15 (s, 1H), 8,34(m, 1H), 8,22–8,23 (m, 1H), 7,72–7,77(m, 1H), 5,03(s, 2H), 3,81–3,85 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,76–1,81 (m, 2H), 1,61–1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

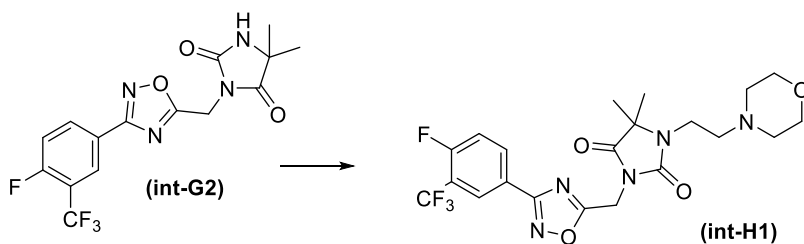
Síntesis de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**).



Una solución de 5-(clorometilo)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C8**) (4,35 g, 15,50 mmol) en DMF (25 mL) se trató con 5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (2,98 g, 23,25 mmol) y carbonato de potasio (4,28 g, 31,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas y luego se vertió en agua helada (100 mL) y se refrigeró durante la noche. Se recogió el precipitado y se lavó con agua helada a fin de obtener 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**). Método LCMS 2 : m/z 373,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 8,4, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

H) Tipo 8:

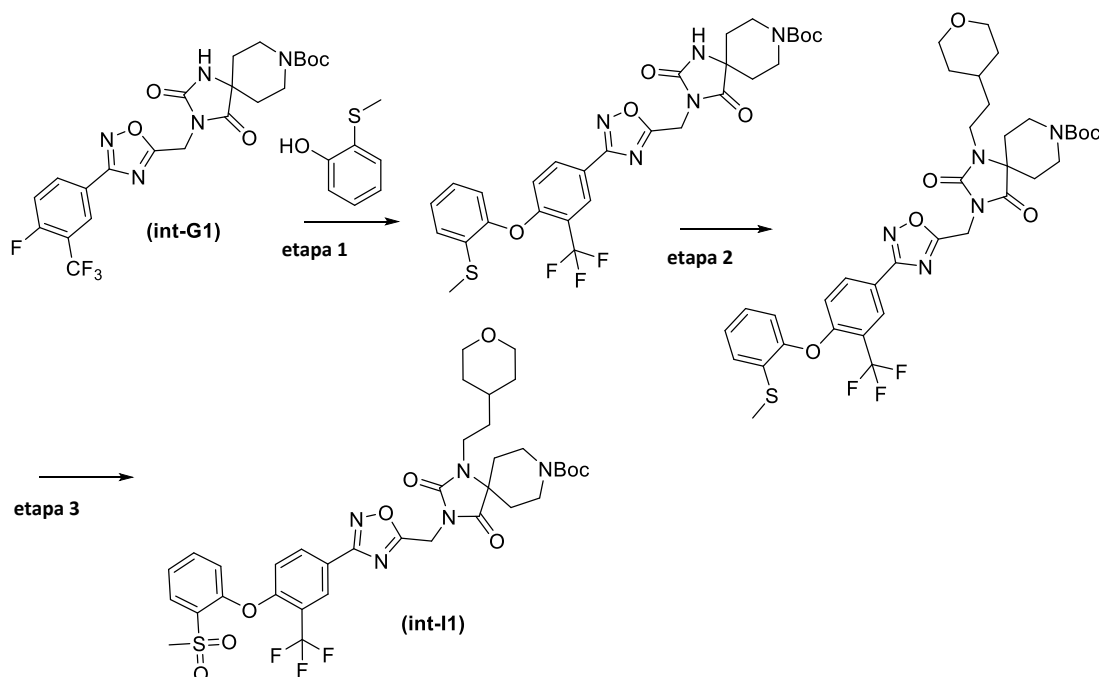
Síntesis de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-H1**).



Se combinaron 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (2 g, 5,37 mmol) y 4-(2-bromoetilo)morfolina.HBr (1,625 g, 5,91 mmol) en DMF (15 mL) y se trataron con carbonato de cesio (7,00 g, 21,49 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua, el precipitado resultante se recogió, y el filtrado acuoso luego se extrajo con etil acetato (dos veces). Los orgánicos combinados y el precipitado se lavaron con 0,5 M LiCl, y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en un cartucho ISCO de 120 g, eluyendo con 0–10% MeOH en EtOAc a fin de obtener 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-H1**). Método LCMS 5: Rt. = 2,34 min m/z [M+H]⁺ 486,5.

I) Tipo 9:

Síntesis de *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**).



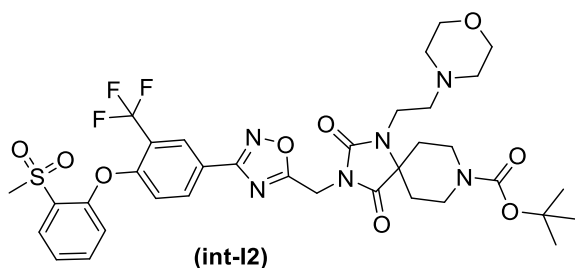
Etapa 1: A una solución de 2-(metiltio)fenol (0,3 g, 2,14 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de cesio (2,09 g, 6,42 mmol), seguido de *ter*-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-G1**) (1,0 g, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se vertió en hielo triturado con agitación continua. Los precipitados sólidos formados se aislaron por filtración al vacío y se secaron al vacío. El producto bruto se purificó usando cromatografía de columna instantánea, con el producto eluido en 35–55% etil acetato en hexano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a fin de proporcionar *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(metiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato. Método LCMS 11: Rt. = 2,14 min.; m/z 632,5 [M-H]⁻; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,14 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16–8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44–7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36–7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28–7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17–7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87–6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,81–3,85 (m, 2H), 3,19–3,28 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,76–1,81 (m, 2H), 1,61–1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de (*ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(metiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,55 g, 0,86 mmol) en DMF (5,5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,848 g, 2,60 mmol), seguido de 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-piran (0,201 g, 1,04 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se vertió en hielo triturado. La mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de proporcionar ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilotio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato. Método LCMS 11: Rt.= 2,33 min.; m/z 690,5 [M+H-56].

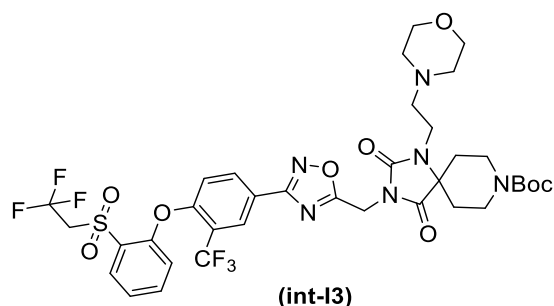
Etapas 3: A una solución de (ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilotio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato) (0,62 g, 0,83 mmol) en diclorometano (18,6 mL) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (0,43 g, 2,49 mmol) en porciones a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía de columna, con el producto eluido en 80-100% de etil acetato en hexano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a fin de lograr ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**). Método LCMS 8: Rt. = 3,83 min.; m/z 722,2 [M+H-56].

*Síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I2**).*



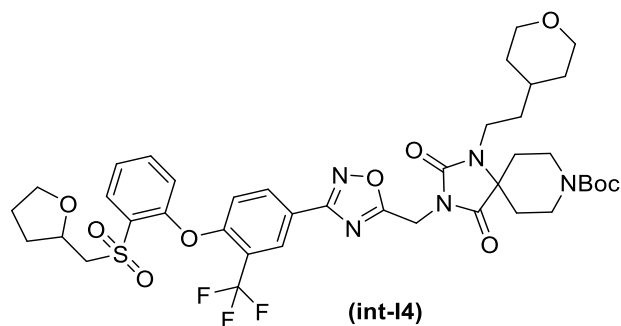
Ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I2**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**), excepto que 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-piran se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina. LC/MS Método 8: Rt. = 3.59 min; m/z 779.3 [M+H]⁺.

Síntesis de ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I3**).



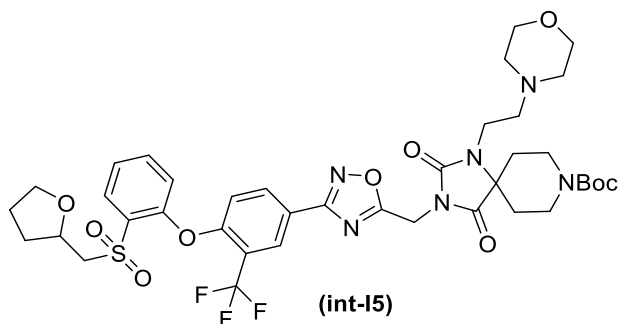
5 Ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I3**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**), excepto que 2-(metiltio)fenol se reemplazó con 2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenol (**int-A6**), y 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-piran se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina. LC/MS Método 7: Rt. = 1,95 min; m/z 815,5 [M+H]⁺.

15 Síntesis de ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I4**).



20 Ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I4**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**), excepto que 2-(metiltio)fenol se reemplazó con 2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol (**int-B6**). Método LCMS 7: Rt. = 1,96 min; m/z 792,8 [M+H-56].

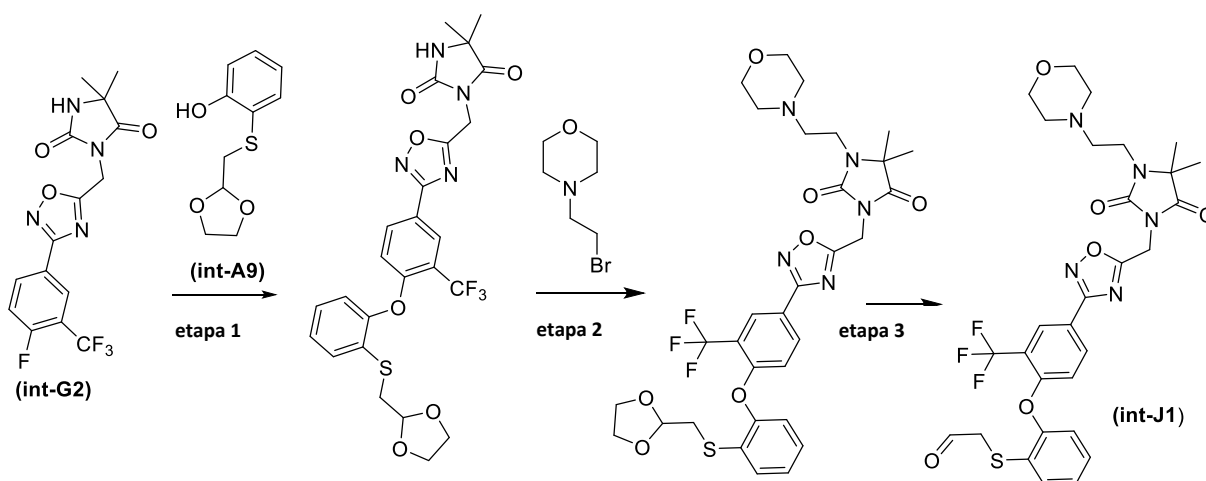
Síntesis de *ter*-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I5**).



5 *Ter*-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I5**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**), excepto que 2-(metiltio)fenol se reemplazó con 2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol (**int-B6**), y 4-(2-bromoetilo)tetrahidro2H-piran se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina. Método LCMS 7: Rt. = 1,64 min; m/z 849,8 [M+H].

15 **J) Tipo 10:**

Síntesis de *ter*-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**).
Síntesis de 2-((2-(4-(5-((4,4-dimetilo-3-(2-morfolinoetilo)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)tio)acetaldehído (**int-J1**).



20 Etapa 1: 2-(((1,3-dioxolan-2-il)metilo)tio)fenol (**int-A9**) (1,3791 g, 6,50 mmol) se disolvió en DMF (13 mL), y luego se agregó carbonato de cesio (4,23 g, 12,99 mmol). Se agregó 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (2,419 g, 6,50 mmol), y la mezcla luego se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de

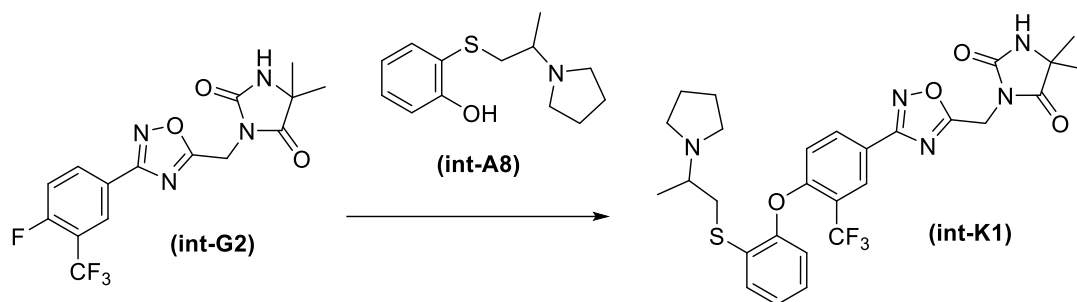
reacción se agregó a agua (100 mL), luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos luego se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, luego se purificaron usando un instrumento ISCO con eluyentes heptano:EtOAc 0–100%. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío a fin de proporcionar 3–((3–(4–(2–(((1,3–dioxolan–2–il)metilo)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–5,5–dimetiloimidazolidina–2,4–diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,14 min; m/z 563,3 [M–H]–; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 – 5,02 (m, 1H), 4,95 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,10 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,31 – 1,15 (m, 3H), 0,84 (td, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H).

Etapa 2: Se disolvieron 3–((3–(4–(2–(((1,3–dioxolan–2–il)metilo)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–5,5–dimetiloimidazolidina–2,4–diona (1 g, 1,771 mmol) y 4–(2–bromoetilo)morfolina (0,585 g, 2,126 mmol) en DMF (10 mL), y se agregó luego carbonato de cesio (1,731 g, 5,31 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se purificó usando ISCO con eluyentes DCM:MeOH (0–30%). Las fracciones de producto luego se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 3–((3–(4–(2–(((1,3–dioxolan–2–il)metilo)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)imidazolidina–2,4–diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,18 min; m/z 678,6 [M–H]–.

Etapa 3: 3–((3–(4–(2–(((1,3–dioxolan–2–il)metilo)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)imidazolidina–2,4–diona (900 mg, 1,328 mmol) se disolvió en THF (5 mL), y luego se agregaron ácido acético (0,304 mL, 5,31 mmol) y HCl (0,221 mL, 1,328 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 hrs. Se agregó HCl adicional (0,221 mL, 1,328 mmol), y la mezcla de reacción luego se agitó a t. a. durante 48 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó por ISCO con eluyentes DCM:MeOH (0–30%). Las fracciones de producto luego se combinaron y se concentraron al vacío a fin de proporcionar 2–((2–(4–(5–((4,4–dimetilo–3–(2–morfolinoetilo)–2,5–dioxoimidazolidin–1–il)metilo)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–2–(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)tio)acetaldehído (**int–J1**). Método LCMS 3: Rt. = 1,15 min; m/z 632,3 [M–H]–.

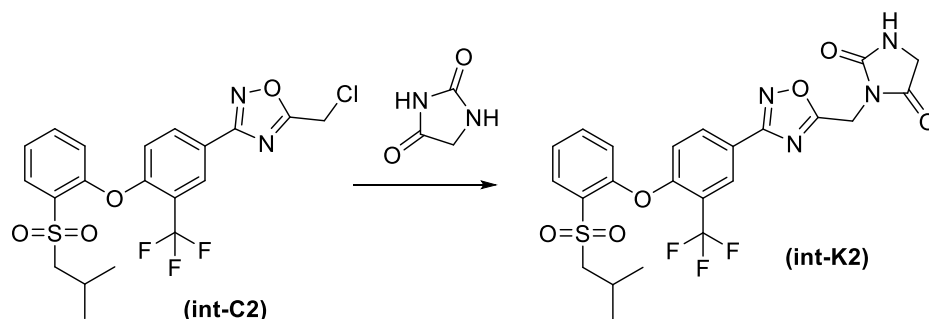
K) Tipo 11:

Síntesis de 5,5–dimetilo–3–((3–(4–(2–((2–(pirrolidin–1–il)propil)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (**int–K1**).



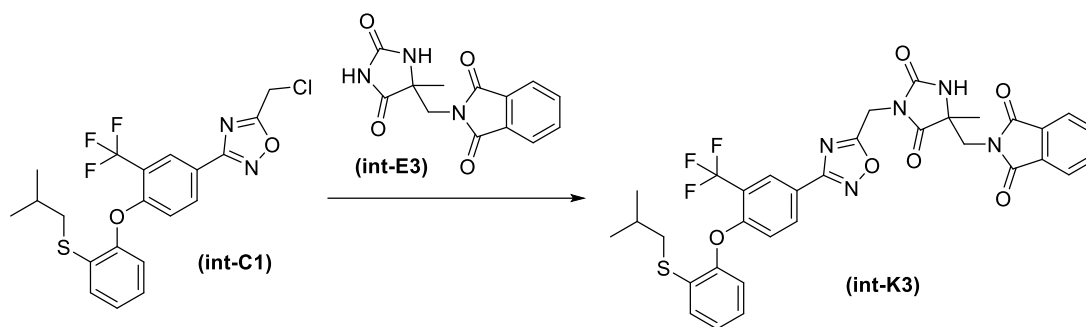
A una solución de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**(int-G2)**) (1,39 g, 3,72 mmol) y 2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)tio)fenol (**(int-A8)**) (0,883 g, 3,72 mmol) en DMF (30 mL) se agregó carbonato de potasio (771 mg, 5,58 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con etil acetato, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–20% MeOH en EtOAc, a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**(int-K1)**). Método LCMS 3: Rt. = 1,27 min; m/z 590,3 [M–H]–.

*Síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**(int-K2)**).*



Se agregó carbonato de potasio (94 mg, 0,677 mmol) a una solución de imidazolidina-2,4-diona (27,1 mg, 0,271 mmol) en DMF (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó luego 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**(int-C2)**) (100 mg, 0,226 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se purificó usando un instrumento ISCO con DCM : MeOH (0–30%) a fin de obtener 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**(int-K2)**). Método LCMS 3: Rt, = 1,26 min; m/z 505,4 [M–H]–.

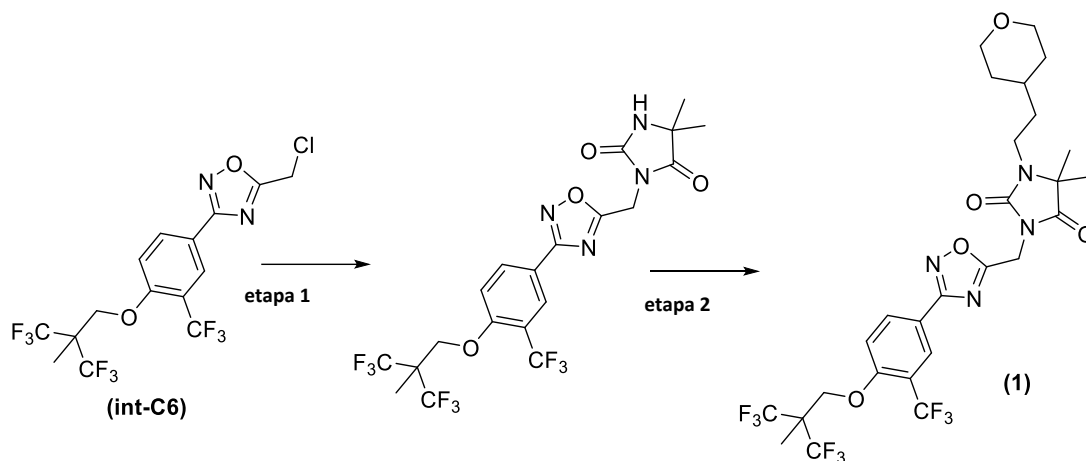
*Síntesis de 2-((1-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-4-metilo-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**(int-K3)**).*



2-((1-((3-(4-(2-(Isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-4-metilo-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**int-K3**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-K2**), excepto que imidazolidina-2,4-diona se reemplazó con 2-((4-metilo-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**int-E3**). Método LCMS 3: Rt. = 1,35 min; m/z 680,7 [M+H]⁺.

10 Síntesis de compuestos ejemplares.

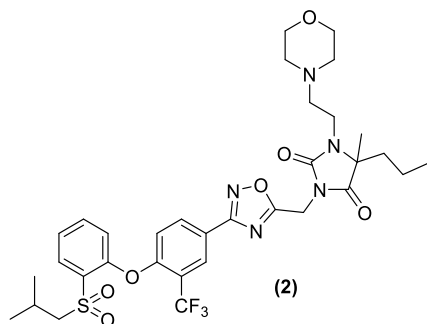
*Ejemplo 1: Síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**1**).*



Etapa 1: 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**) (210 mg, 0,460 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se trató con 5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (88 mg, 0,690 mmol) y carbonato de potasio (127 mg, 0,920 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 60 °C durante 2 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (100 mL). La mezcla se mantuvo en el refrigerador durante la noche. Se recogió el precipitado y se lavó con agua helada, y el producto bruto 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona se usó en la siguiente etapa sin purificación. Método LCMS 3: Rt. = 1,21 min m/z 549.3 [M+H]⁺

Etapa 2: 4-(2-bromoetilo)tetrahidro-2H-piran (70,4 mg, 0,365 mmol) se agregó a una mezcla de 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (100 mg, 0,182 mmol) y carbonato de cesio (178 mg, 0,547 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0-100% EtOAc/heptano, luego 0-5% MeOH/DCM) a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**1**). Método LCMS 2 Rt. = 1,35 min m/z 661,3 [M+H]⁺, ¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) δ 8,21-8,50 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=8,8 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,80-4,02 (m, 2H), 3,21-3,52 (m, 4H), 2,11-2,32 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 5H), 1,46 (s, 6H), 1,20-1,40 (m, 2H).

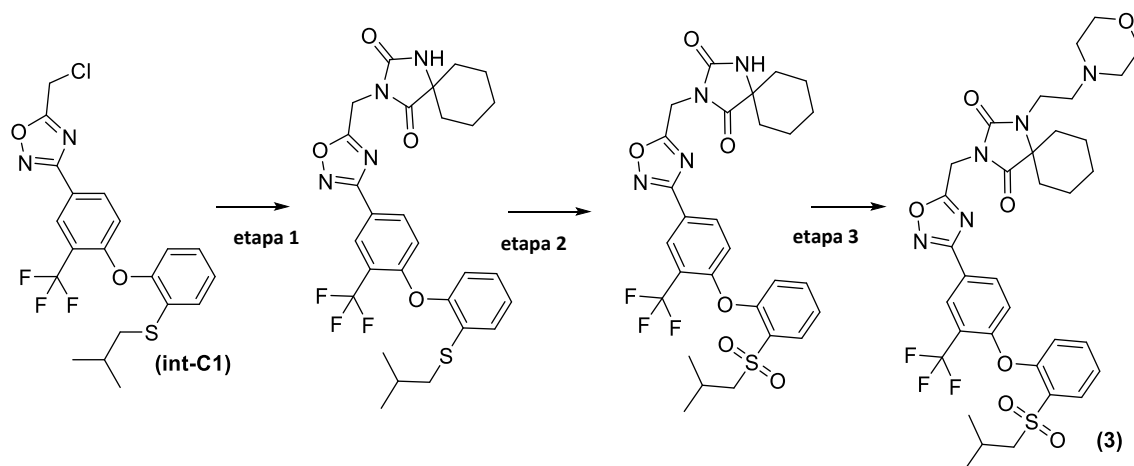
Ejemplo 2: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-5-propilimidazolidina-2,4-diona (**2**).



3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-5-propilimidazolidina-2,4-diona (**2**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**1**), excepto que 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**), 5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona se reemplazó con 5-metilo-5-propilimidazolidina-2,4-diona, y 4-(2-bromoetilo)tetrahidro-2H-pirano se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,17-8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,14-8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04-7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,73-3,75 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 3H), 2,63-2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (bs, 4H), 2,26-2,32 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H),

1,09–1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,95–0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); Método LCMS 7: Rt, = 4,63 min, m/z 708,4 [M+H].

Ejemplo 3: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**3**).



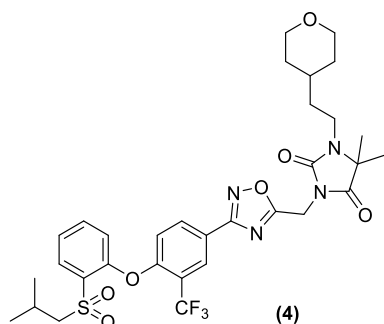
Etapa 1: 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C1**) (0,25g, 0,56 mmol) se disolvió en DMF (2,5 mL), y se agregaron carbonato de cesio (0,551 g, 1,69 mmol) y 1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,076 g, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se vertió en hielo triturado y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se recogió, luego se lavó con agua. El producto se secó al vacío a fin de obtener 3-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. Método LCMS 11: Rt. = 2,24 min; m/z 575,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,02 (s, 1H), 8,11–8,22(m, 2H), 7,53–7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,31–7,33(m, 2H), 7,17–7,18 (m, 1H), 6,82(m, 1H), 5,00(s, 2H), 2,76–2,78(m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 0,99(m, 2H), 0,91(d, 6H).

Etapa 2: A una solución de 3-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,31 g, 0,54 mmol) en diclorometano (9,3 mL) se agregó ácido m-cloroperoxisbenzoico (0,278 g, 1,62 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la reacción luego se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 mL X 5), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,325 g, 99,3% de rendimiento). Método LCMS 11: Rt. = 2,30 min; m/z 605 [M-H]⁻; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,02 (s, 1H), 8,22–8,26(m, 2H), 8,00–8,02 (m, 1H), 7,80–7,84(m, 1H), 7,54–7,58 (m, 1H), 7,33–7,35(m, 1H), 7,10–7,15 (m, 1H), 5,01(s, 2H), 3,31 (d, 2H), 1,98–2,06 (m, 1H), 1,56–1,75 (m, 8H), 1,32 (m, 2H), 1,00 (d, 6H).

Etapa 3: A una solución de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,325 g, 0,53 mmol) disuelta en DMF (3,2 mL) se agregaron carbonato de cesio (0,348 g, 1,07 mmol) y 4-(2-bromoetilo) morfolina.HBr (0,162 g, 0,58 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en hielo triturado y se agitó durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se recogió, luego se lavó con agua. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria, y las fracciones de producto se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**3**). Método LCMS 7: Rt.= 4,69 min.; m/z 720,4 [M+H], Método LCMS 8: Rt = 5,25 min.; m/z 720,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,14–8,19(m, 2H), 7,66–7,70(t, d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42–7,46(t, d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03–7,07(m, 2H), 5,00(s, 2H), 3,74(bs, 4H), 3,44–3,48(t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38–3,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,63–2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,58(bs, 4H), 2,26–2,32(m, 1H), 2,08–2,15(m, 2H), 1,66–1,91 (m, 7H), 1,21–1,32(m, 1H), 1,09–1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

15

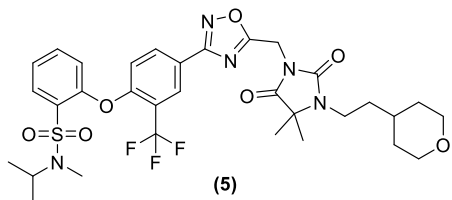
Ejemplo 4: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidina-2,4-diona (**4**).



3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidina-2,4-diona (**4**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**1**), excepto que 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**), y 4-(2-bromoetilo)morfolina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-pirano. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 – 8,10 (m, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,42 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 3H), 3,46 – 3,27 (m, 7H), 2,97 (s, 1H), 2,90

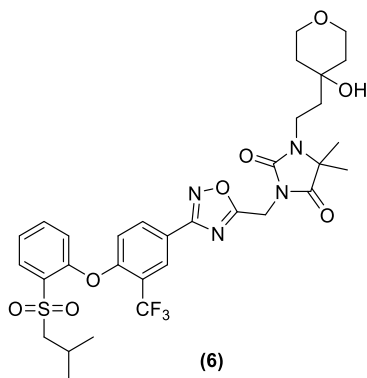
(d, J = 0,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 1,72 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,63 (m, 3H), 1,51 (s, 4H), 1,40 (s, 2H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 3,01 min, m/z 679,7 [M+H].

Ejemplo 5: 2-(4-(5-((4,4-dimetilo-2,5-dioxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida **(5)**.



2-(4-(5-((4,4-Dimetilo-2,5-dioxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida **(5)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona **(1)**, excepto que 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol **(int-C6)** se reemplazó con 2-(4-(5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida **(int-C4)**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,19 – 4,02 (m, 1H), 3,88 (ddt, J = 11,5, 4,8, 2,3 Hz, 3H), 3,36 – 3,19 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,64 – 1,45 (m, 7H), 1,43 (s, 6H), 0,99 (brs, 6H),; Método LCMS 5: Rt, = 3,15 min, m/z 694,4 [M+H].

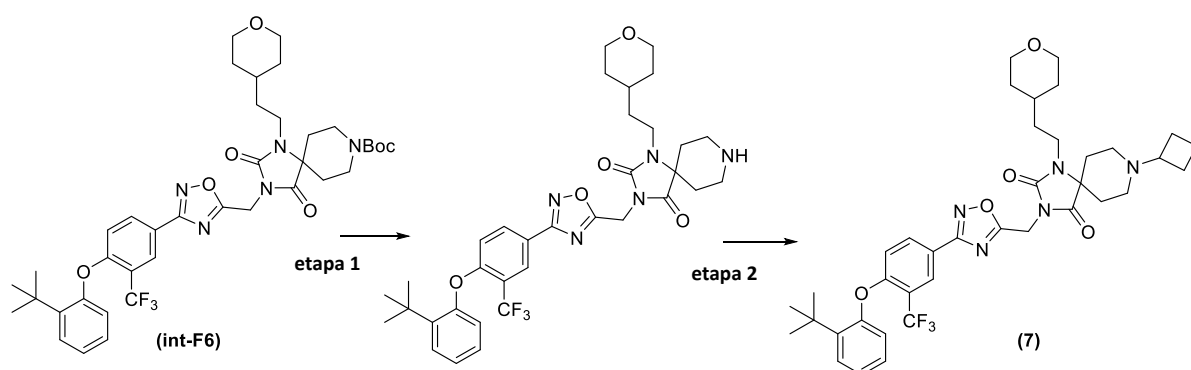
Ejemplo 6: 1-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona **(6)**.



1-(2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona **(6)** se

obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**1**), excepto que 5-(clorometilo)-3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C6**) se reemplazó con 5-(clorometilo)-3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C2**), y 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-piran se reemplazó con 2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etilo 4-metilobencenosulfonato (**int-D1**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J = 11,7, 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,84 – 3,70 (m, 4H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (dp, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 13,5, 10,4, 5,5 Hz, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 8H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 4: Rt. = 4,69 min, m/z 695,5 [M+H].

Ejemplo 7: 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**).

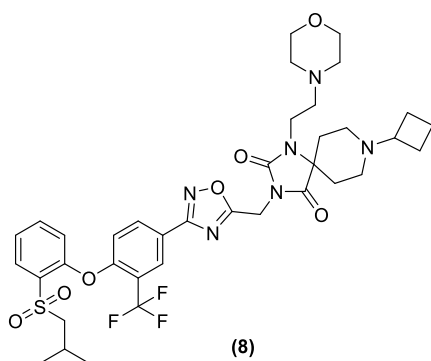


Etapas 1: A una solución de ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) (0,6 g, 0,79 mmol) en diclorometano (6 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (3,0 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró al vacío para eliminar HCl. La mezcla se diluyó con etil acetato (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 x 15 mL). La capa acuosa se extrajo con etil acetato (20 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. Método LCMS 11: Rt. = 1,87 min.; m/z 656,6 [M+H]⁺.

Etapas 2: A una solución de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,4 g, 0,61 mmol) en diclorometano (5,6 mL) se agregó ácido acético (0,4 mL) por goteo, seguido de ciclobutanona (0,128 g, 1,83 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,388 g, 1,83

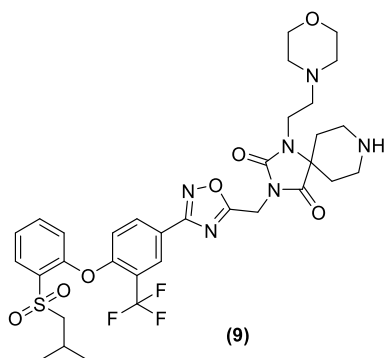
mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y la reacción luego se apagó con bicarbonato de sodio saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria, y las fracciones puras se liofilizaron a fin de obtener 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**). Método LCMS 7: Rt. = 5,33 min; m/z 710,4 [M+H], Método LCMS 8: Rt. = 5,33 min,; m/z 710,4 [M+H]; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,17–8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52–7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,22–7,29 (m, 2H), 6,97–6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87–6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,92–3,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 5H), 3,32 (m, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,13–2,20 (m, 2H), 1,84–1,91 (m, 2H), 1,65–1,74 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,25–1,30 (m, 4H).

Ejemplo 8: 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**8**).



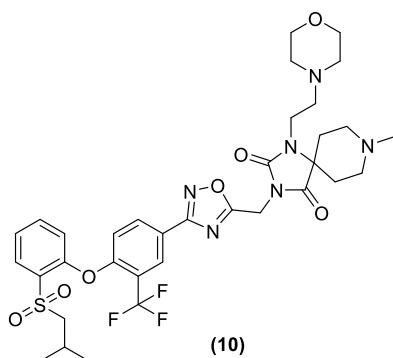
8-Ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**8**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,71 – 3,63 (m, 4H), 3,46 (dd, J = 7,8, 6,6 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 3H), 2,67 – 2,48 (m, 8H), 2,24 – 2,04 (m, 5H), 1,99 – 1,81 (m, 4H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt. = 3,07 min, m/z 775,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 9. 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**9**).



5 3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**9**) se obtuvo usando el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo
 10 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,29 – 8,19 (m, 2H), 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,10 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,37 – 3,35 (m, 4H), 3,09 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 6H), 2,05 (tq, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 1,98–1,96 (2H, m), 1,70 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,64 min, m/z 721,8 [M+H]⁺.

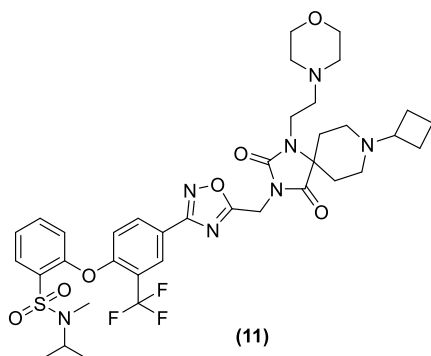
20 **Ejemplo 10.** 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**10**).



3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**10**) se obtuvo

usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con formaldehído con cianoborohidruro de sodio usado como el agente reductor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,0, 4,4, 2,0 Hz, 2H), 7,58 (tt, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,56 (m, 3H), 2,46 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 2,21 (m, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,75 min, m/z 735,8 [M+H]⁺.

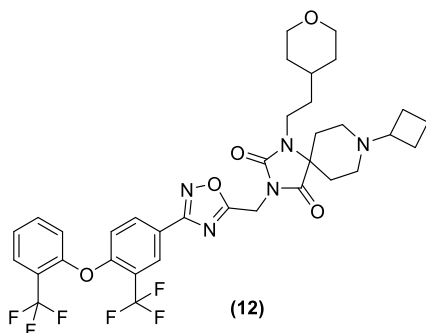
Ejemplo 11: 2-(4-(5-((8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**11**).



2-(4-(5-((8-Ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida (**11**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(N-isopropil-N-metilosulfamoyl)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F4**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,27 – 8,17 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,08 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,36 (d, J = 14,7

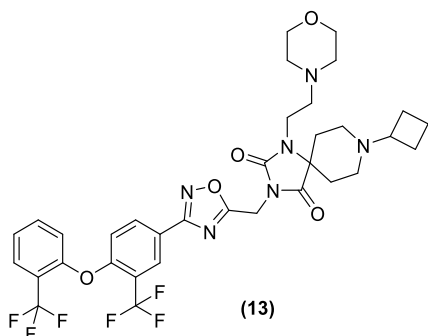
Hz, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,43 (m, 8H), 2,05 – 1,98 (m, 4H), 1,82 – 1,68 (m, 4H), 1,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 3,07 min, m/z 790,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (12).



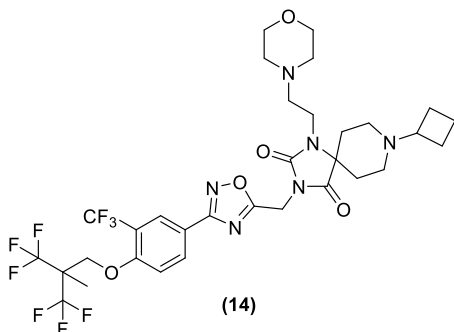
8-Ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(12)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(7)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F7**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,28 – 8,18 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 4H), 2,79 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 4H), 1,79 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 13,8 Hz, 4H), 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 – 1,12 (m, 2H); Método LCMS 5: Rt, = 3,40 min, m/z 722,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (13).



8-Ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(13)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(7)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F3**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,28 – 8,18 (m, 2H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 7,6 Hz, 9H), 2,00 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (dd, J = 19,6, 11,1 Hz, 4H), 1,66 – 1,59 (m, 2H); Método LCMS 5: Rt, = 3,18 min, m/z 723,5 [M+H]⁺.

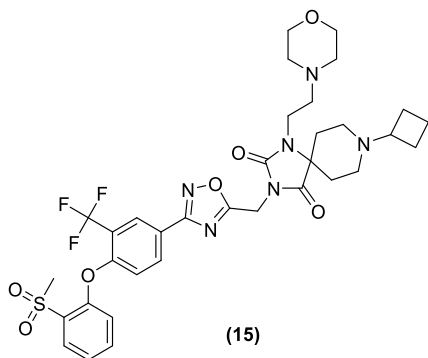
Ejemplo 14: 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(14)**.



8-Ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(14)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-

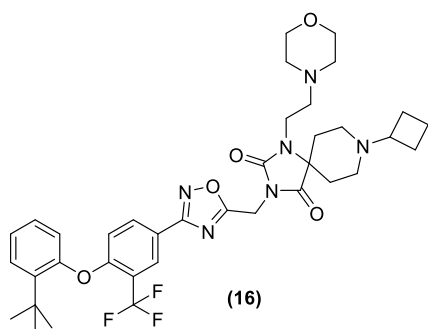
(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F5**). ¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) δ 7,90–8,41 (m, 2H), 7,22–7,45 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,51–3,65 (m, 4H), 3,33 (t, 2H, J=7,3 Hz), 2,68–2,91 (m, 3H), 2,50 (t, 2H, J=7,3 Hz), 2,35–2,51 (m, 6H), 1,98–2,09 (m, 3H), 1,65–1,82 (m, 4H), 1,55–1,60 (m, 2H), 1,47–1,52 (m, 4H); Método LCMS 6: Rt, = 3,22 min, m/z 757,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**15**).



8-Ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**15**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I2**). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,38 (s, 1H), 8,23–8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,10–8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77–7,80 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50–7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21–7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09–7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,68–3,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,46–3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,269 (m, 3H), 2,91–2,99 (m, 3H), 2,62–2,68 (m, 4H), 2,56 (bs, 4H), 2,12–2,14 (m, 4H), 1,87–1,96 (m, 4H), 1,76 (m, 2H); Método LCMS 7: Rt, = 3,75 min, m/z 733,3 [M+H]⁺.

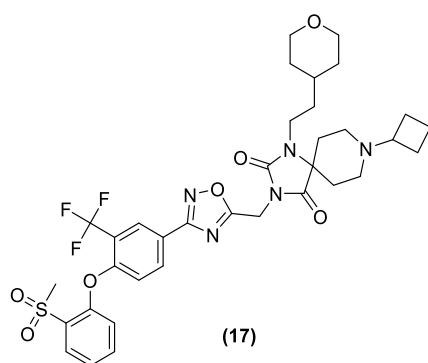
Ejemplo 16: 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**16**).



3-((3-(4-(2-(Ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(16)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(7)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato **(int-F6)** se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato **(int-F1)**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,96-6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,46-3,49 (t, J = 6,8Hz, 2H), 2,86-2,94 (m, 3H), 2,56-2,67(m, 8H), 2,16 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,75(m, 2H), 1,40 (s, 9H); Método LCMS 7: Rt, = 4,49 min, m/z 711,4 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 17: 8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(17)**.

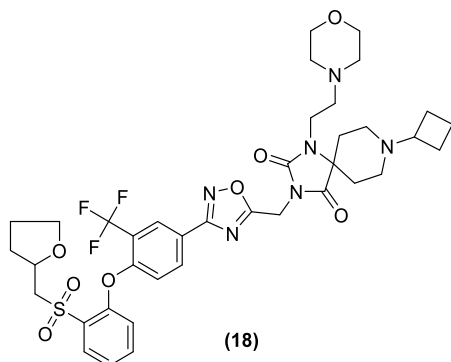


8-Ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(17)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(7)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-

25

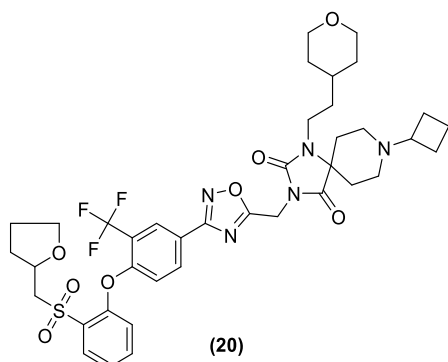
oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I1**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,26 (s, 1H), 8,22–8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01–8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80–7,84 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54–7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33–7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14–7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80–3,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,21–3,33 (m, 4H), 2,77–2,80 (m, 1H), 2,69–2,72 (m, 4H), 2,33–2,42 (m, 4H), 1,96–1,98 (m, 4H), 1,71–1,80 (m, 4H), 1,60–1,63 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,15–1,20 (m, 2H); Método LCMS 8: Rt, = 3,68 min, m/z 732,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**18**).



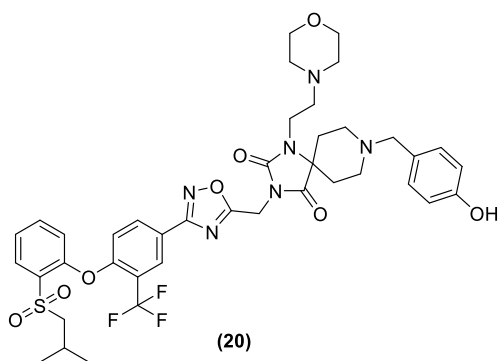
8-Ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**18**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I5**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,22–8,25 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,06–8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75–7,79 (t, J = 16 Hz, 1H), 7,49–7,53 (t, J = 16 Hz, 1H), 7,18–7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09–7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31 (br, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,64 (m, 8H), 2,11–2,13 (m, 5H), 1,86–1,95 (m, 6H), 1,68–1,76 (m, 3H); Método LCMS 7: Rt, = 3,88 min, m/z 803,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**19**).



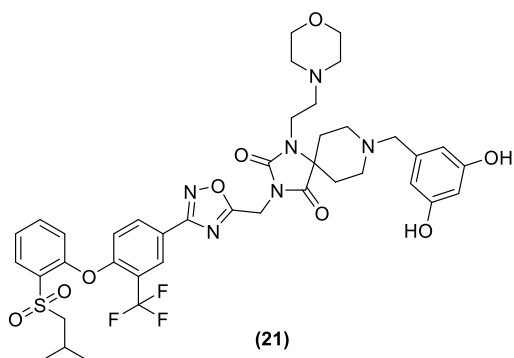
5 8-Ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**20**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-I4**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,23–8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06–8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75–7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49–7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18–7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10–7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31(m, 1H), 3,92–3,95 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,71–3,80(m, 2H), 3,55–3,64 (m, 2H), 3,33–3,44 (m, 5H), 2,87–2,94 (m, 3H), 2,57–2,63(t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,11–2,13 (m, 5H), 1,86–1,95 (m, 6H), 1,64–1,76 (m, 8H), 1,31–1,34 (m, 3H); Método LCMS 8: Rt, = 4,10 min, m/z 802,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: 8-(4-hidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**20**).



8-(4-Hidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(20)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(7)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con 4-hidroxibenzaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,60 – 2,51 (m, 4H), 2,25 – 2,11 (m, 3H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,79 min, m/z 827,9 [M+H]⁺.

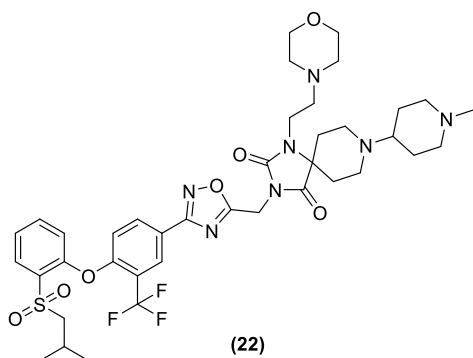
Ejemplo 21: 8-(3,5-dihidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(21)**.



8-(3,5-Dihidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(21)** se

obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con 3,5-dihidroxibenzaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,21 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 4H), 3,54 – 3,44 (m, 4H), 3,39 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 4H), 2,27 – 2,11 (m, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,57 min, m/z 843,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidin-4-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**22**).

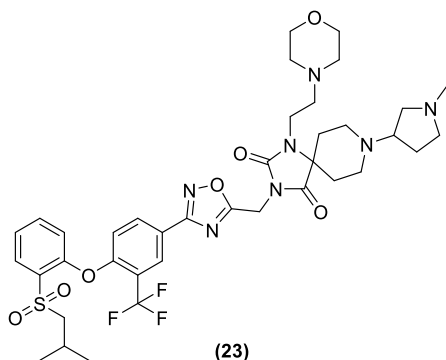


3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidin-4-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**22**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con 1-metilopiperidin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,1 Hz,

1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,74 – 3,66 (m, 4H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,08 – 2,92 (m, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 4H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 – 2,02 (m, 5H), 1,98 – 1,85 (m, 4H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,76 min,; m/z 818,8 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 23: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopirrolidin-3-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**23**).

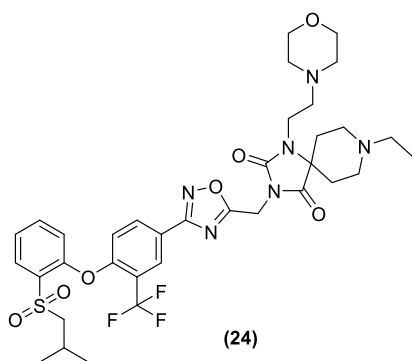


10

3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopirrolidin-3-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**23**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**),
 15 excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con 1-metilopirrolidin-3-ona. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75 – 3,67 (m, 4H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,41 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 4H), 2,71 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,48 (m, 5H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 – 2,04 (m, 4H),
 20 1,96 – 1,77 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,72 min, m/z 804,6 [M+H]⁺.

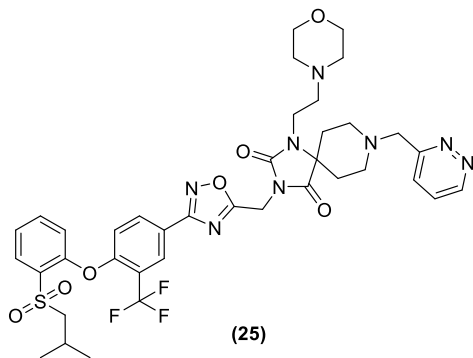
25

Ejemplo 24: 8-etilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**24**).



8-Etilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**24**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con acetaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,52 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,71 – 3,63 (m, 4H), 3,56 – 3,43 (m, 6H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 4H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,24 – 2,09 (m, 3H), 1,41 – 1,26 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,88 min, m/z 749,4 [M+H]⁺.

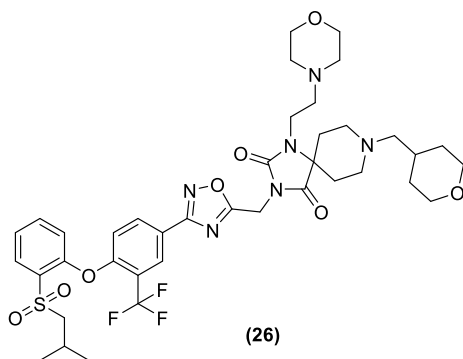
Ejemplo 25: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(piridazin-3-ilmetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**25**).



3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(piridazin-3-ilmetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**25**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la

síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con piridazine-3-carbaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,50 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,70 – 3,62 (m, 4H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 4H), 2,25 – 2,09 (m, 3H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,62 min, m/z 813,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**26**).

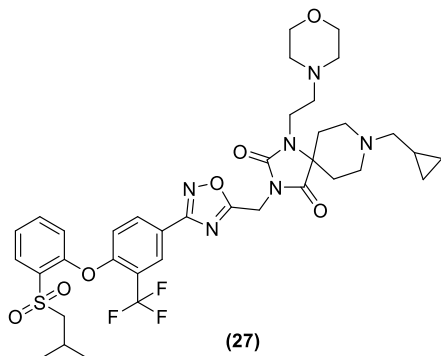


3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**26**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 – 8,34 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,97 –

3,89 (m, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 4H), 3,51 – 3,33 (m, 6H), 2,86 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,74 (td, J = 12,2, 2,6 Hz, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 6H), 2,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,22 – 2,10 (m, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,37 – 1,18 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,97 min, m/z 819,6 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 27: 8-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**27**).



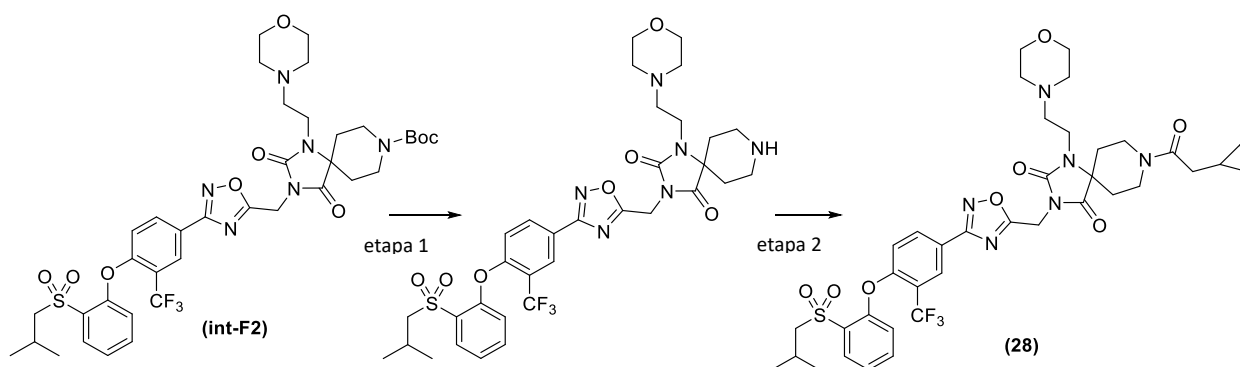
10

8-(Ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**27**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**7**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F6**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**), y ciclobutanona se reemplazó con ciclopropanocarbaldéido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 4H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 2H), 2,58 – 2,50 (m, 4H), 2,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,96 – 0,86 (m, 1H), 0,62 – 0,49 (m, 2H), 0,23 – 0,11 (m, 2H); Método LCMS 5: Rt, = 3,07 min, m/z 775,3 [M+H]⁺.

25

30

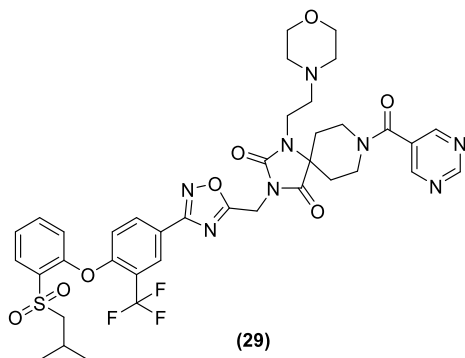
Ejemplo 28: 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**28**).



Etapa 1: En un matraz que contenía ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) (1,78 g, 2,168 mmol) se agregó DCM (21,7 mL), seguido de TFA (8,35 mL, 108 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar TFA. La mezcla se diluyó con etil acetato (60 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (4 x 5 mL). La capa acuosa se extrajo con etil acetato (20 mL), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a fin de obtener 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

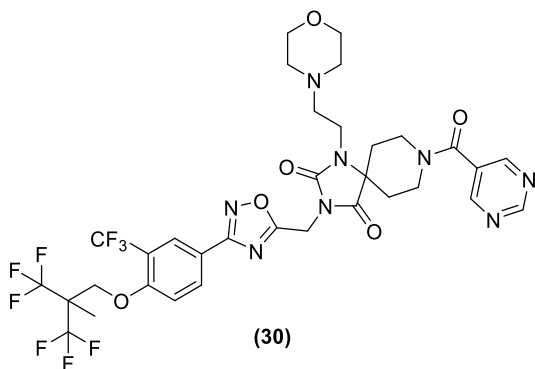
Etapa 2: En un vial que contenía 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (50 mg, 0,069 mmol), ácido 2-ciclopropilacético (10,4 mg, 0,104 mmol), y (1-[Bis(dimetiloamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (47,5 mg, 0,125 mmol) se agregó DCM (0,7 mL) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (36 iL, 0,208 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío, y el residuo se purificó en ISCO de fase inversa, 10–100% acetonitrilo en agua con 0,1% hidróxido de amonio. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**28**). Método LCMS 1: Rt. 2,86 min, *m/z* 803,3, [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 4H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 3,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,54 – 2,47 (m, 4H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 2,24 – 1,96 (m, 3H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,03 – 0,96 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,27 – 0,13 (m, 2H).

Ejemplo 29: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(29)**.



5 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(29)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**,
10 excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirimidina-5-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 5H), 3,55 – 3,46 (m, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,65 – 2,58 (m, 2H), 2,58 – 2,48 (m, 4H), 2,26–2,08 (m, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,59 min, m/z 827,6 [M+H]⁺.

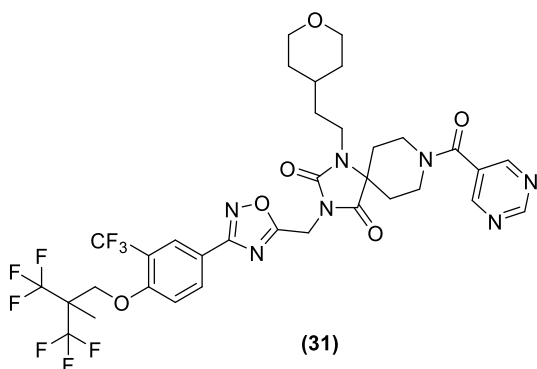
Ejemplo 30: 1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(30)**.



1-(2-Morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(30)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento

descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**28**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se reemplazó con ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F5**), y ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirimidina-5-carboxílico. ¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) δ 9,23 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,19–8,35 (m, 2H), 7,19–7,45 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,75–3,96 (m, 2H), 3,60–3,64 (m, 4H), 3,41 (t, 3H, J=7,1 Hz), 2,35–2,65 (m, 7H), 2,20–2,41 (m, 2H), 2,06–2,25 (m, 2H), 1,60 (s, 3H); Método LCMS 1: Rt, = 2,73 min, m/z 809,4 [M+H]⁺.

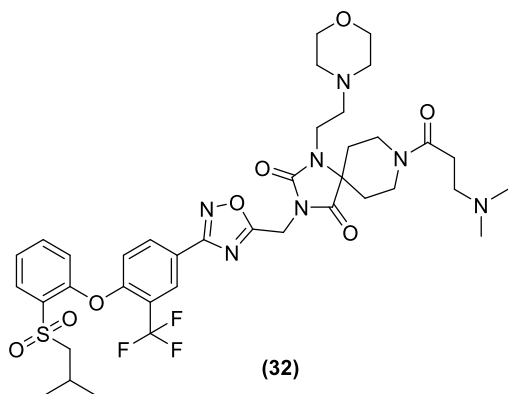
Ejemplo 31: 8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**31**).



8-(Pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**31**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**28**), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se reemplazó con ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F9**) y ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirimidina-5-carboxílico. ¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,11–8,42 (m, 2H), 7,20–7,51 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,52–4,71 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,71–3,92 (m, 3H), 3,61–3,72

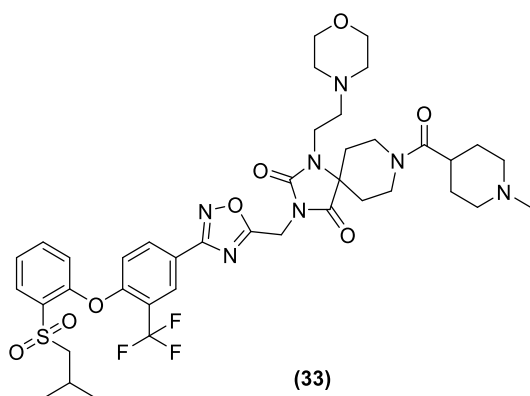
(m, 1H), 3,41–3,53 (m, 1H), 3,21–3,30 (m, 4H), 1,51–1,63 (m, 8H, J=13,2 Hz), 1,19–1,22 (m, 4H), 0,71–0,89 (m, 2H); Método LCMS 1: Rt, = 2,88 min, m/z 808,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32: 8–(3–(dimetiloamino)propanoil)–3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–1–(2–morfolinoetilo)–1,3,8–triazaspiro[4.5]decano–2,4–diona **(32)**.



8–(3–(Dimetiloamino)propanoil)–3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–1–(2–morfolinoetilo)–1,3,8–triazaspiro[4.5]decano–2,4–diona **(32)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8–(2–ciclopropilacetil)–3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–1–(2–morfolinoetilo)–1,3,8–triazaspiro[4.5]decano–2,4–diona **(28)** excepto que ácido 2–ciclopropilacético se reemplazó con ácido 3–(dimetiloamino)propanoico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 4H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 – 2,48 (m, 9H), 2,35 (s, 6H), 2,28 – 1,87 (m, 5H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,53 – 1,34 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,81 min, m/z 820,6 [M+H]⁺.

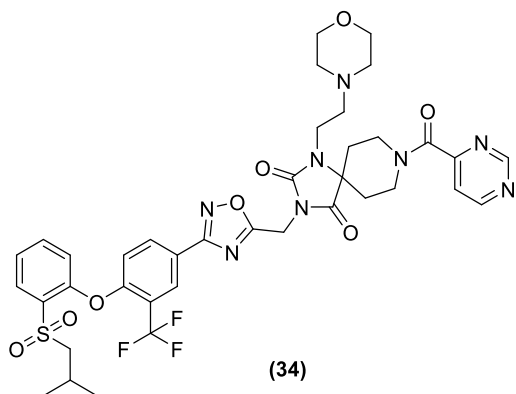
Ejemplo 33: 3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–8–(1–metilopiperidina–4–carbonil)–1–(2–morfolinoetilo)–1,3,8–triazaspiro[4.5]decano–2,4–diona **(33)**.



3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidina-4-carbonil)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(33)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**, excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido 1-metilopiperidina-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 4H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,22 – 2,04 (m, 4H), 2,04 – 1,80 (m, 4H), 1,80 – 1,69 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,82 min, m/z 846,6 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 34: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-4-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(34)**.



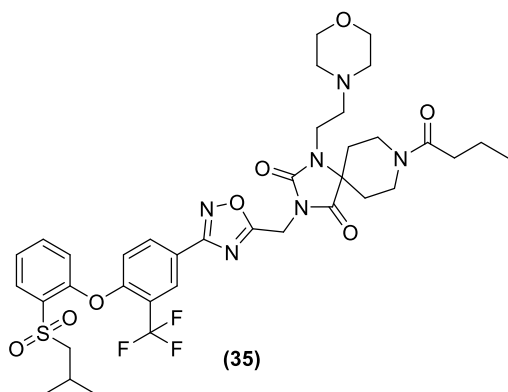
20

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-4-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(34)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-

1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**, excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirimidina-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 2H), 3,71 – 3,63 (m, 4H), 3,57 (td, J = 13,2, 3,1 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 4H), 2,35 – 2,08 (m, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,60 min, m/z 827,6 [M+H]⁺.

10

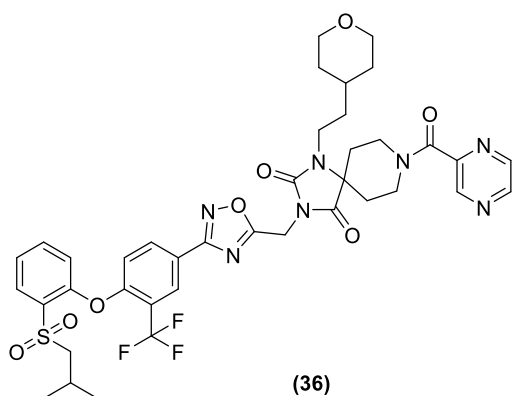
Ejemplo 35: 8-butil-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(35)**.



8-Butiril-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(35)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**, excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido butírico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 4H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 4H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 3H), 1,65 (h, J = 7,5 Hz, 2H), 1,05 (d, 6,6 Hz, 6H), 0,99 (t, 7,5 Hz, 3H); Método LCMS 5: Rt, = 2,85 min, m/z 791,5 [M+H]⁺.

25

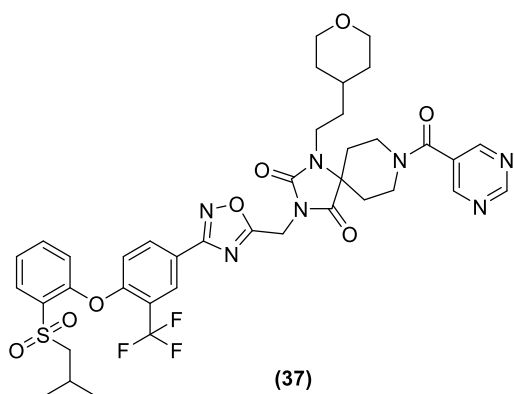
Ejemplo 36: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirazina-2-carbonil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(36)**.



3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirazina-2-carbonil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(36)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F8**), y ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirazina-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 4,01 – 3,79 (m, 4H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 6H), 2,32 – 2,08 (m, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 3H), 1,42 – 1,21 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 1: Rt, = 2,87 min, m/z 826,2 [M+H]⁺.

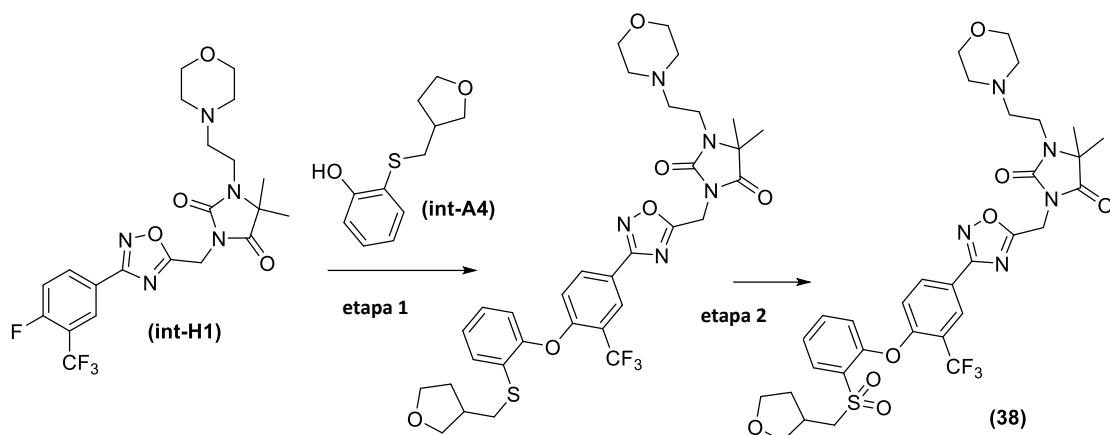
20

Ejemplo 37: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(37)**.



3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(37)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(28)**, excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F8**), y ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido pirimidina-5-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,93 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 6H), 2,25 – 2,07 (m, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,68 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,76 min, m/z 826,4 [M+H]⁺.

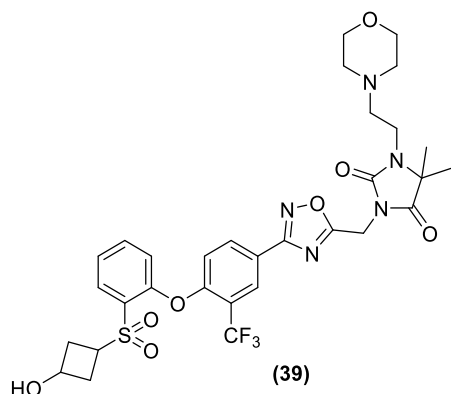
Ejemplo 38: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona **(38)**.



Etapa 1: A una solución de 2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**) (120 mg, 0,6 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de potasio (157 mg, 1,1 mmol), seguido de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-H1**) (305 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se apagó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Método LCMS 10: Rt. = 1,396 min.; m/z 676,15 [M+H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (400 mg, 0,6 mmol) en ácido trifluoroacético puro (8,0 mL), enfriada hasta 0°C con un baño de hielo-agua, se agregó peróxido de hidrógeno (21 µL, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío y se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa preparatoria; fase móvil: 0,1% HCOOH en agua y acetonitrilo a fin de lograr 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**38**). Método LCMS 9: Rt. = 0,55 min.; m/z 708,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,82 – 3,48 (m, 10H), 3,41 (s, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 3H), 1,98 (dq, J = 10,5, 3,8, 2,8 Hz, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 1H), 1,42 (s, 6H).

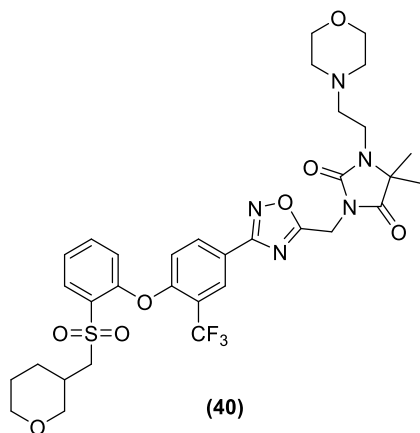
Ejemplo 39: 3-((3-(4-(2-((3-hidroxiciclobutilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(39)**.



3-((3-(4-(2-((3-Hidroxiciclobutilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(39)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 38 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona **(38)**, excepto que 2-(((tetrahidrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**) se reemplazó con 2-((3-hidroxiciclobutilo)tio)fenol (**int-A7**). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,46 – 8,41 (m, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 4H), 2,52 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,41 – 2,35 (m, 2H), 1,52 (s, 6H); Método LCMS 5: Rt,= 1,59 mins.; m/z 694,5 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 40: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona **(40)**.



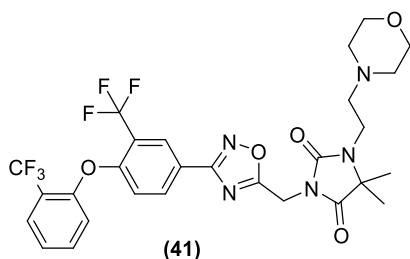
20

5,5-Dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona **(40)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 38

para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**38**), excepto que 2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**) se reemplazó con 2-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A5**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,85 – 3,38 (m, 10H), 3,16 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,60 – 1,20 (m, 10H); Método LCMS 9: Rt, = 0,60 min; m/z 722,3 [M+H]⁺.

10

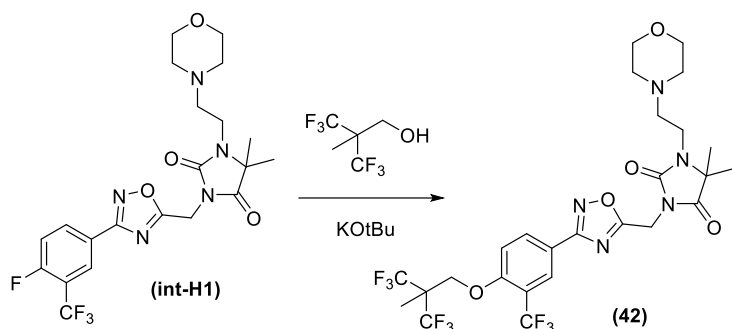
Ejemplo 41: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**41**).



5,5-Dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**41**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en etapa 1 de Ejemplo 38 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**38**), excepto que 2-(((tetrahydrofurano-3-il)metilo)tio)fenol (**int-A4**) se reemplazó con 2-(trifluorometilo)fenol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,67 – 3,60 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 – 2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H); Método LCMS 5: Rt, = 2,91 mins.; m/z 628,4 [M+H]⁺.

25

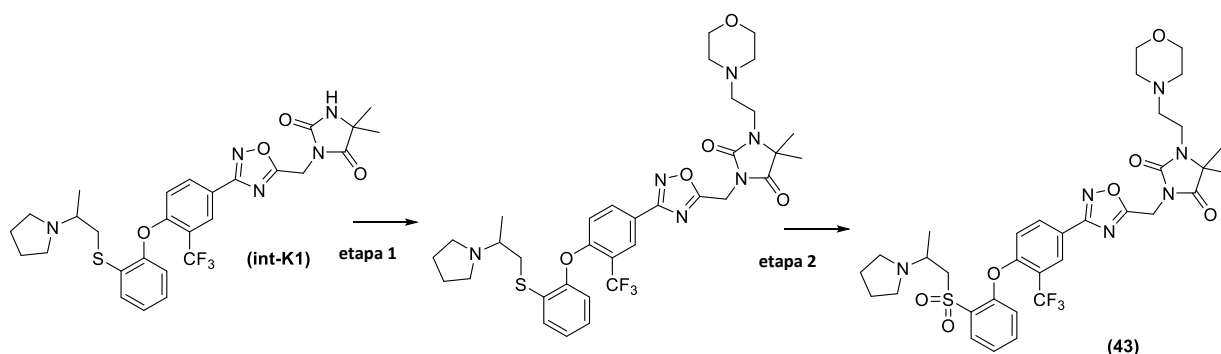
Ejemplo 42: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**42**).



3,3,3-Trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propan-1-ol (404 mg, 2,060 mmol) se trató con KOtBu (1 M en THF) (0,618 mL, 0,618 mmol) y luego, con 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-H1**) (100 mg, 0,206 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, luego se agregaron agua (5 mL) y etil acetato (5 mL). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea de fase inversa, eluyendo con 0-100% MeCN en agua a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**42**). Método LCMS 4: Rt,= 2,96 mins.; m/z 662,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

15

Ejemplo 43: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**43**).



Etapa 1: Una solución de 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-K1**) (100 mg, 0,170 mmol) en DMF (3 mL) se trató con carbonato de cesio (138 mg, 0,424 mmol) y 4-(2-bromoetilo)morfolina (51,3 mg, 0,187 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se agregó agua, y la mezcla luego se extrajo con etil acetato (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y

25

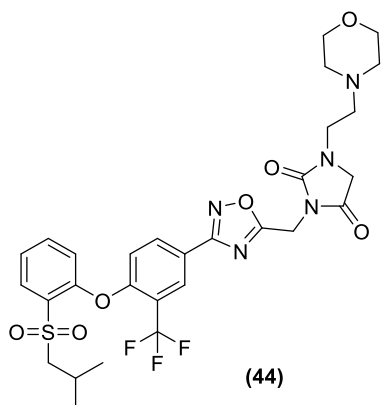
se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–20% metanol en DCM, a fin de proporcionar una solución de 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((3–(4–(2–((2–(pirrolidin–1–il)propil)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,31 m/z 703,6 [M+H]⁺

5 Etapa 2: Una solución de 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((3–(4–(2–((2–(pirrolidin–1–il)propil)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (24 mg, 0,034 mmol) en TFA (2 mL) se enfrió hasta 0 °C, se trató por goteo con peróxido de hidrógeno (5,23 µl, 0,051 mmol), y se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 2hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar TFA, y al residuo se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 mL). La mezcla acuosa se extrajo dos veces con etil acetato, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–30% MeOH en DCM. Se recogieron las fracciones de producto, se combinaron y se concentraron a fin de proporcionar

10 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((3–(4–(2–((2–(pirrolidin–1–il)propil)sulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (**43**). Método LCMS 5: Rt. 2,73 min; m/z 735,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 21,0, 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,56 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 4H), 3,39 (dd, J = 7,6, 6,7 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,49 – 2,42 (m, 5H), 2,41–

20 2,32 (m, 3H), 1,56–1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 44: 3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–1–(2–morfolinoetilo)imidazolidina–2,4–diona (**44**).

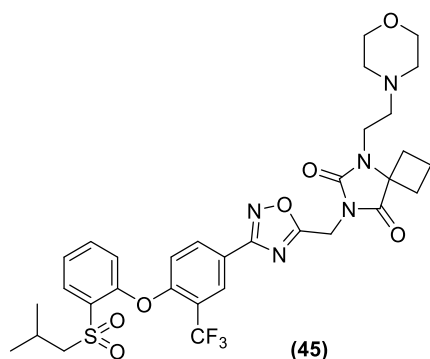


25 3–((3–(4–(2–(Isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–1–(2–morfolinoetilo)imidazolidina–2,4–diona (**44**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 para la síntesis de 5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)–3–((3–(4–(2–((2–(pirrolidin–1–il)propil)sulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (**43**), excepto que 5,5–dimetilo–3–((3–(4–(2–

30 ((2–(pirrolidin–1–il)propil)tio)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–

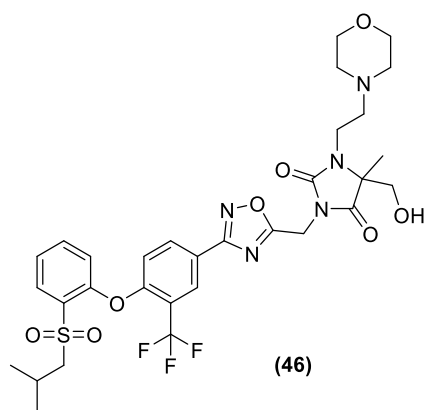
il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-K1**) se reemplazó con 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-K2**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,3, 1,0 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 4H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 6H); Método LCMS 3: Rt, = 1,13 mins,; m/z 652,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: 7-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-(2-morfolinoetilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona (**45**).



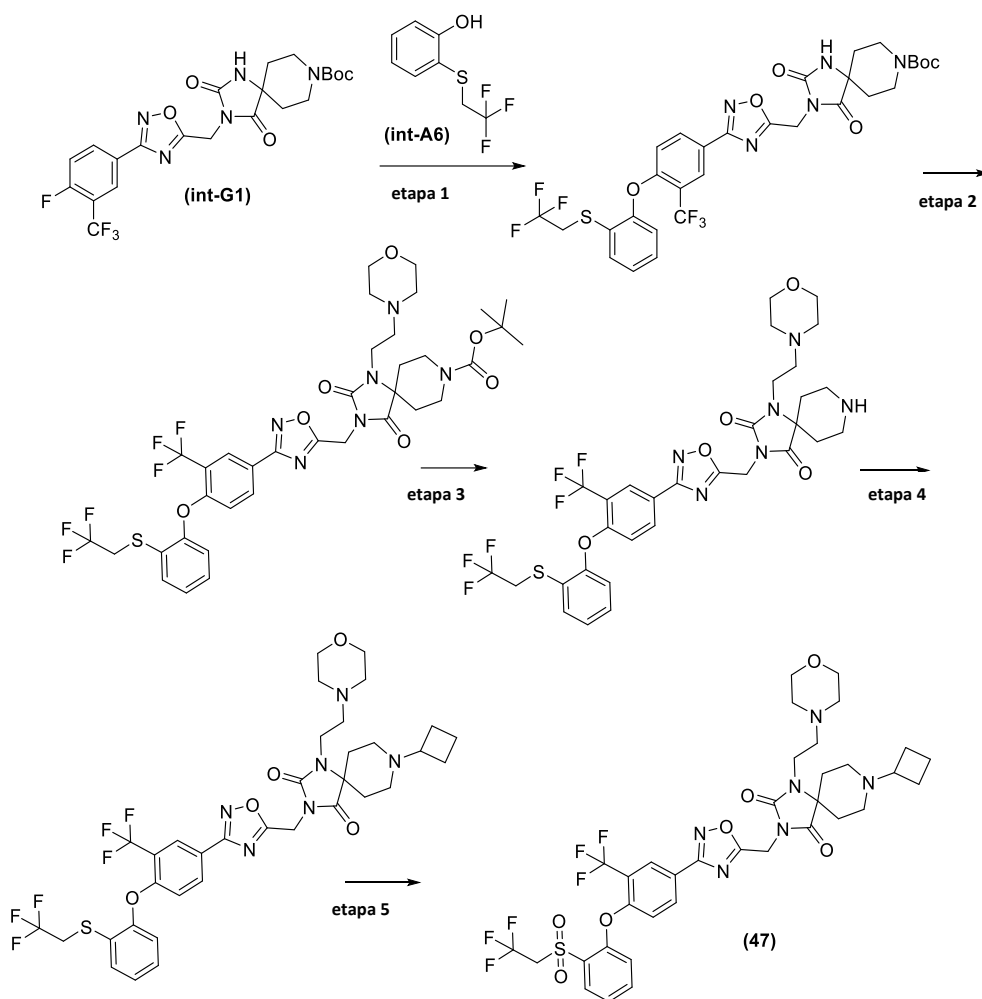
7-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-(2-morfolinoetilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona (**44**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**3**), excepto que 1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona se reemplazó con 5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,14–8,20(m, 2H), 7,66–7,69(t, d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42–7,46(t, d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04–7,07(m, 2H), 5,01(s, 2H), 3,74–3,76(m, 4H), 3,61–3,64(t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38–3,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59–2,71(m, 9H), 2,27–2,34(m, 2H), 1,92–1,94(m, 1H), 1,26–1,32(m, 1H), 1,09–1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H); Método LCMS 7: Rt, = 4,48 mins,; m/z 692,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: 5-(hidroximetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**46**).



5-(Hidroximetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(46)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(3)**, excepto que 1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona se reemplazó con 5-(hidroximetilo)-5-metiloimidazolidina-2,4-diona (**int-E2**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 – 8,28 (m, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 5,01 – 4,87 (m, 2H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 1,97 (s, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 5H); Método LCMS 5: Rt, = 2,64 mins,; m/z 696,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(47)**.



Etapa 1: A una solución de ter-butilo 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**(int-G1)**) (1,5 g, 2,92 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (1,08 g, 7,30 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó 2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenol (**(int-A6)**) (0,73 g, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a fin de obtener ter-butilo 2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato. Método LCMS 11: Rt. = 2,11 min; m/z 700,3 [M-H]⁻, ;¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,14 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18–8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75–7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35–7,44 (m, 2H), 7,21–7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91–6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,97–4,04 (m, 2H), 3,81–3,84 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,75–1,78 (m, 2H), 1,56–1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de ter-butilo 2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,2 g, 71 mmol) disuelto en DMF (12 mL) se agregó carbonato de cesio (1,67 g, 5,13 mmol), seguido de 4-(2-bromoetilo)morfolina (0,396 g, 2,05 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego se diluyó con agua fría (50 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (5 x 50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a fin de proporcionar ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato. Método LCMS 11: Rt. = 2,21 min.; m/z 814,6 [M+H].

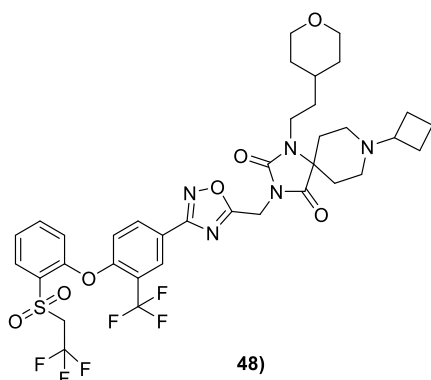
Etapa 3: A una solución de ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,1 g, 1,35 mmol) en diclorometano (11 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (11 mL) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró al vacío y se trituró con n-pentano. El material sólido resultante se disolvió en diclorometano (50 mL), y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 25 mL), agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a fin de proporcionar 1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. Método LCMS 11: Rt. = 1,76 min.; m/z 714,5 [M+H].

Etapa 4: A una solución de 1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,85 g, 1,19 mmol) disuelta en 1-2-dicloroetano (8,5 mL) se agregó ciclobutanona (0,25 g, 3,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,757 g, 3,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de proporcionar 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. Método LCMS 8: Rt.= 4,33 min; m/z 768,3 [M+H].

Etapa 5: A una solución de 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (0,72 g, 0,93 mmol) en diclorometano (8,5 mL) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (0,486 g, 2,81 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se diluyó con diclorometano (25 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria, y las fracciones de producto se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona

(47). Método LCMS 7: Rt.= 4,01 min; m/z 800,7 [M+H], LCMS (Método 8): Rt, = 3,97 mins,; m/z 800,3 [M+H], Rt,= 3,07 min, ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,27 (s, 2H), 7,94–7,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59–7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43–7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19–7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,01–4,20 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,62–3,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,84–2,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,36 (m, 4H), 1,97–2,09 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

Ejemplo 48: 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (48).



10

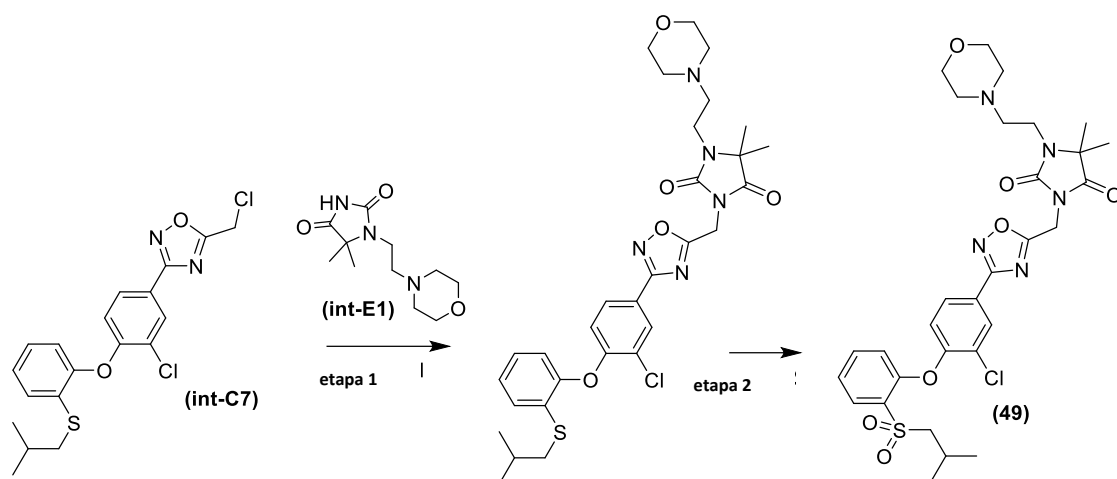
15

20

8-Ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (48) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 47 para la síntesis de 8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (47), excepto que 4-(2-bromoetilo)morfolina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)tetrahydro-2H-pirano. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 8,31–8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00–8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68–7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57–7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35–7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12–7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,92–4,05 (m, 5H), 3,75–3,80 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,41–3,49 (m, 4H), 3,12–3,15 (m, 2H), 2,84–2,89 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,59–2,64 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88–1,91 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,68–1,82 (m, 7H), 1,31 (m, 2H); Método LCMS 8: Rt, = 4,01 mins,; m/z 800,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: 3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (49).

25



Etapa 1: Carbonato de cesio (119 mg, 0,366 mmol) se agregó a una solución 3-(3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)fenilo)-5-(clorometilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C7**) (50 mg, 0,122 mmol) y 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**int-E1**) (29,5 mg, 0,122 mmol) en DMF (1 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno (3x), y el material bruto se purificó mediante la cromatografía de columna instantánea, eluyendo 0-10% MeOH en DCM. Se recogieron las fracciones de producto, se combinaron y se concentraron a fin de proporcionar 3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-

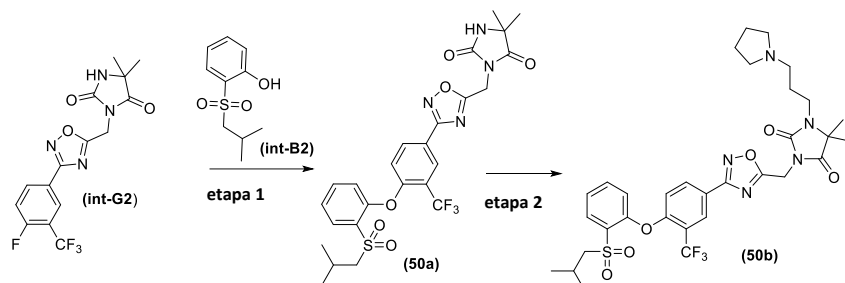
10 morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona. Método LCMS 5: Rt.= 3,30 min; m/z 614,3 [M+H]; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,77 – 1,68 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

15 Etapa 2: Se agregó peróxido de hidrógeno (7,32 µl, 0,072 mmol) a una solución de 3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutiltio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (20 mg, 0,033 mmol) en TFA (1 mL) a 0 °C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo bruto se recogió en EtOAc y se vertió en

20 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de proporcionar 3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**49**). Método LCMS 5: Rt. = 2,71 min; m/z 646,3 [M+H],

25 Rt.= 2,71 min, ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,46 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

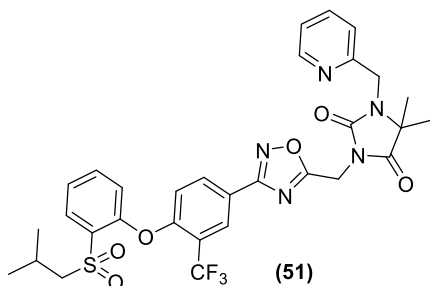
Ejemplo 50: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**50a**), y 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**)



Etapa 1: A una solución de 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**) (1,75 g, 8,17 mmol) y 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (3,04 g, 8,17 mmol) en DMF (30 mL) se agregó carbonato de potasio (2,257 g, 16,33 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con etil acetato, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl (100 mL) y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–100% EtOAc en heptano, a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**50a**). Método LCMS 4: Rt. 2,67 mins, m/z 566,0 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 2: Una solución de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**50a**) (100 mg, 0,177 mmol) en DMF (2 mL) se trató con 1-(3-bromopropil)pirrolidina (161 mg, 0,706 mmol) y carbonato de cesio (345 mg, 1,059 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción luego se calentó hasta 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el producto se aisló sin trabajo por HPLC, 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**). Método LCMS 4: Rt. = 2,04 min; m/z 677,9 MH⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 4H), 3,38 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 4H), 2,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 2H), 2,12 – 1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

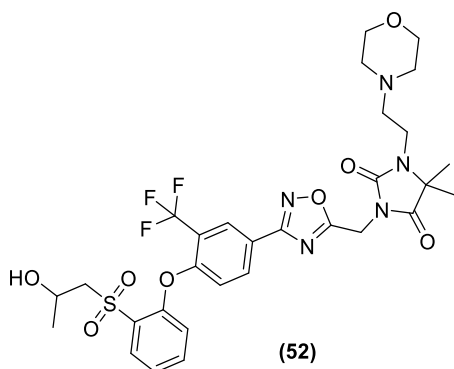
Ejemplo 51: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(piridin-2-ilmetilo)imidazolidina-2,4-diona (**51**).



5 3-((3-(4-(2-(Isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(piridin-2-ilmetilo)imidazolidina-2,4-diona (**51**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**), excepto que 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con 2-(bromometilo)piridina, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente. Método LCMS 5: Rt. = 3,10 min; m/z 657,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 – 8,53 (m, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,25 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

15

Ejemplo 52: 3-((3-(4-(2-((2-hidroxipropil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**52**).

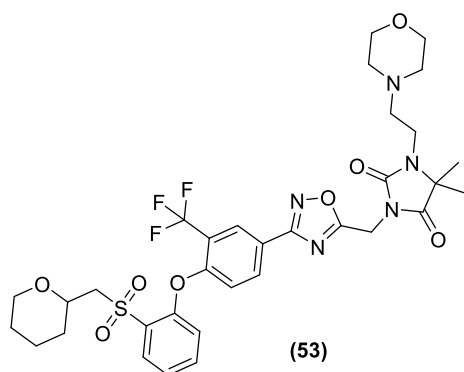


20 3-((3-(4-(2-((2-Hidroxipropil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**52**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**), excepto que 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**) se reemplazó con 2-((2-hidroxipropil)sulfonilo)fenol (**int-B3**), 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente.

25

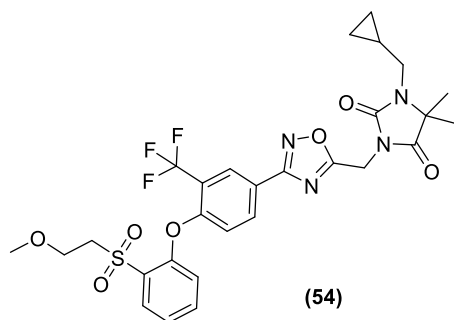
Método LCMS 2: Rt. = 0,81 min; m/z 682,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,34 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 3,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 4H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 53: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**53**).



5,5-Dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**53**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**), excepto que 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**) se reemplazó con 2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenol (**int-B4**), 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente. Método LCMS 2: Rt. = 0,95 min; m/z 722,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 5H), 3,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 14,4, 3,5 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 1,74 (q, J = 4,4, 4,0 Hz, 1H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 1,47 – 1,22 (m, 11H).

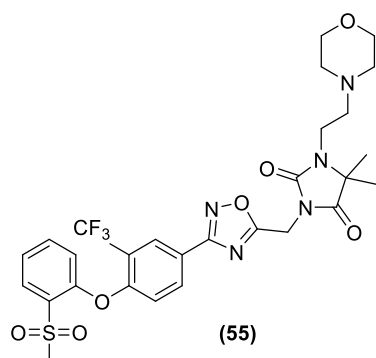
Ejemplo 54: 1-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**54**).



(54)

1-(Ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona **(54)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona **(50b)**, excepto que 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**) se reemplazó con 2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenol (**int-B5**), 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con (bromometilo)ciclopropano, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente. Método LCMS 3: Rt. = 1,19 min; m/z 623,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,07 – 0,93 (m, 1H), 0,58 – 0,47 (m, 2H), 0,32 – 0,24 (m, 2H).

Ejemplo 55: 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(55)**.

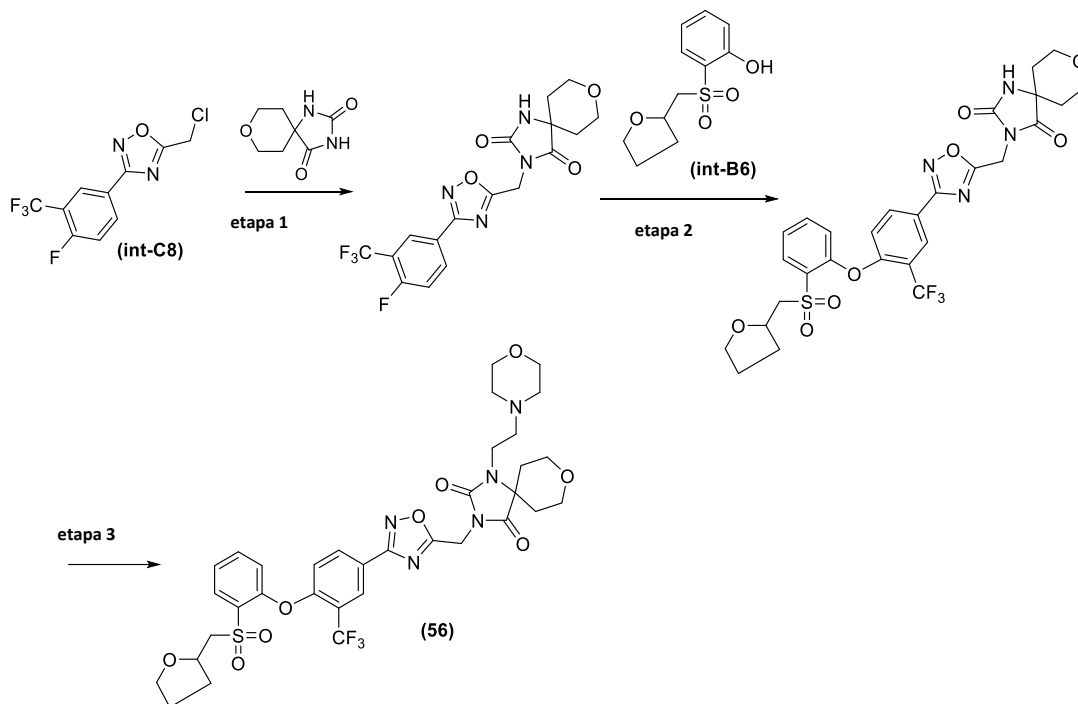


(55)

5,5-Dimetilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(55)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona **(50b)**, excepto que 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-B2**) se reemplazó con 2-(metilosulfonilo)fenol, 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente. Método LCMS 4: Rt. = 1,60 min; m/z 638,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 – 8,03

(m, 2H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,20–3,30 (m, 6H), 2,60–2,40 (m, 6H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 9H).

Ejemplo 56: 1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**56**).



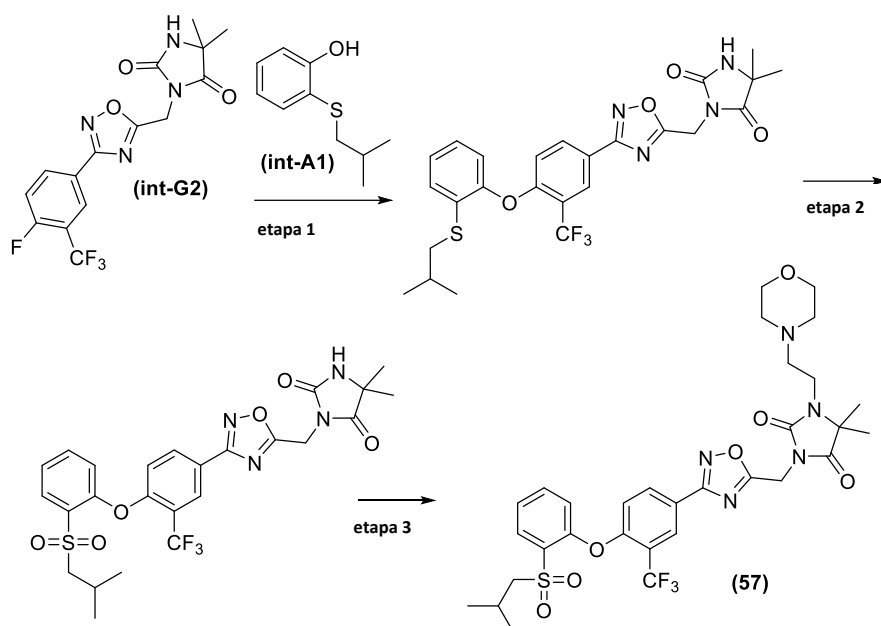
Etapa 1: A una solución de 5-(clorometilo)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol (**int-C8**) (181 mg, 0,646 mmol) y 8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (100 mg, 0,588 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó carbonato de potasio (203 mg, 1,469 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron agua (10 mL) y etil acetato (20 mL), se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con etil acetato (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl (15 mL) y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–100% etil acetato en heptano a fin de proporcionar 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 8,7, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,05 (dt, J = 12,2, 4,5 Hz, 2H), 3,70 (ddd, J = 12,4, 9,7, 2,9 Hz, 2H), 2,21 (ddd, J = 13,9, 9,7, 4,3 Hz, 2H), 1,74 (dddd, J = 13,7, 4,8, 3,0, 1,3 Hz, 2H).

Etapa 2: Una solución de 2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenol (**int-B6**) (105 mg, 0,434 mmol) en DMF (3 mL) se trató con carbonato de cesio (189 mg, 0,579 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego se agregó 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (120 mg, 0,290 mmol), y la mezcla se calentó a 90°C

durante 72 horas. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregaron agua y etil acetato. La capa acuosa se extrajo con etil acetato, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de obtener 3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 3: Una solución de 3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (59 mg, 0,093 mmol) en DMF (2 mL) se trató con sal de HBr de 4-(2-bromoetilo)morfolina (38,2 mg, 0,139 mmol) y luego carbonato de cesio (91 mg, 0,278 mmol). La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución 0,5 M de LiCl y salmuera, y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0–20% MeOH (con 2 M NH₃ aditivo) en EtOAc, a fin de proporcionar producto, que se purificó adicionalmente usando HPLC a fin de proporcionar 1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**56**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 8,3, 6,4, 4,2 Hz, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,07 – 6,93 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 2H), 3,84 – 3,62 (m, 6H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 2,66–2,56 (m, 6H), 2,12 (td, J = 12,9, 5,4 Hz, 2H), 1,99 – 1,61 (m, 8H); Método LCMS 4: Rt, = 1,76 mins.; m/z 750,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**57**).



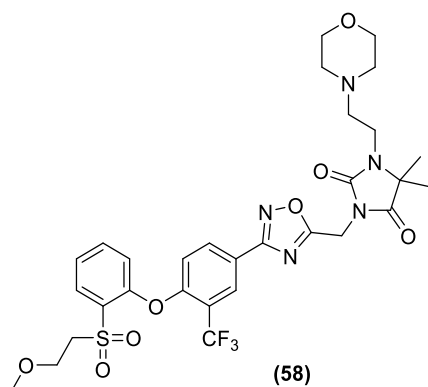
Etapa 1: A una solución de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (7,26 g, 39,8 mmol) en DMF (100 mL) se agregaron 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) (4,94 g, 13,27 mmol) y carbonato de potasio (5,50 g, 39,8 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0–60% EtOAc/Heptanos) a fin de proporcionar: 3-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona. Método LCMS 5: m/z [M⁺] = 535,4. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,8, 3,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 6,95 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,82 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,84 (dh, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2: Se agregó mCPBA (8,43 g, 37,6 mmol) a una mezcla de 3-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (6,7 g, 12,53 mmol) en diclorometano (200 mL). Después de agitar durante 1 hora, se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0–100% EtOAc/heptanos) a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**50a**). Método LCMS 5: m/z [M+H]⁺ 567,2; ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,0

Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

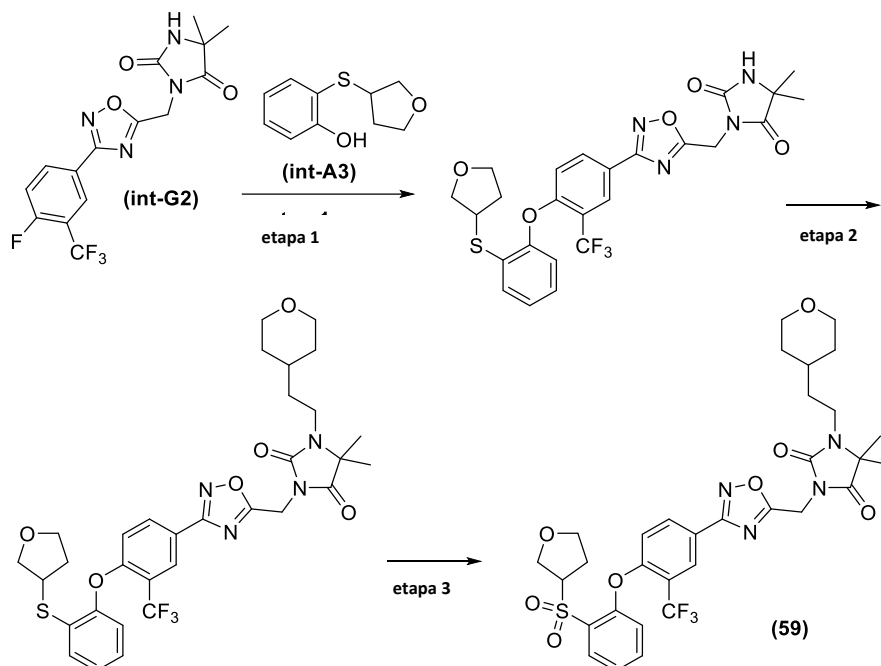
Etapa 3: 4-(2-bromoetilo)morfolina (7,09 g, 25,8 mmol) se agregó a una mezcla de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**50a**) (7,3 g, 12,88 mmol) y carbonato de cesio (14,69 g, 45,1 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla luego se diluyó con etil acetato, luego se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea (0-100%EtOAc/Heptano, luego 1% trietilamina en EtOAc) a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**57**). Método LCMS 5: Rt. = 2,81 min; m/z [M+H]⁺ 680,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 2H), 7,64 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,71 (br s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,26 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 58: 3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**58**).



3-((3-(4-(2-((2-Metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**58**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**57**), excepto que 2-(isobutiltio)fenol (**int-A1**) se reemplazó con 2-((2-metoxietilo)tio)fenol (**int-A2**). ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (m, J = 8,2 – 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 4H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,45 – 2,39 (m, 6H), 1,41 (s, 6H); Método LCMS 4: Rt. = 1,64 mins.; m/z 682,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 59: 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((tetrahidrofurano-3-il)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**59**).



5

Etapa 1: A una solución de 2-((tetrahidrofurano-3-il)tio)fenol (**int-A3**) (1,05 g, 5,35 mmol) y 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (1,992 g, 5,35 mmol) en DMF (20 mL) se agregó carbonato de potasio (1,109 g, 8,02 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con etil acetato, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0-100% EtOAc en MeOH, a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-((tetrahidrofurano-3-il)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,15 min; [M+H]⁺ 549,3.

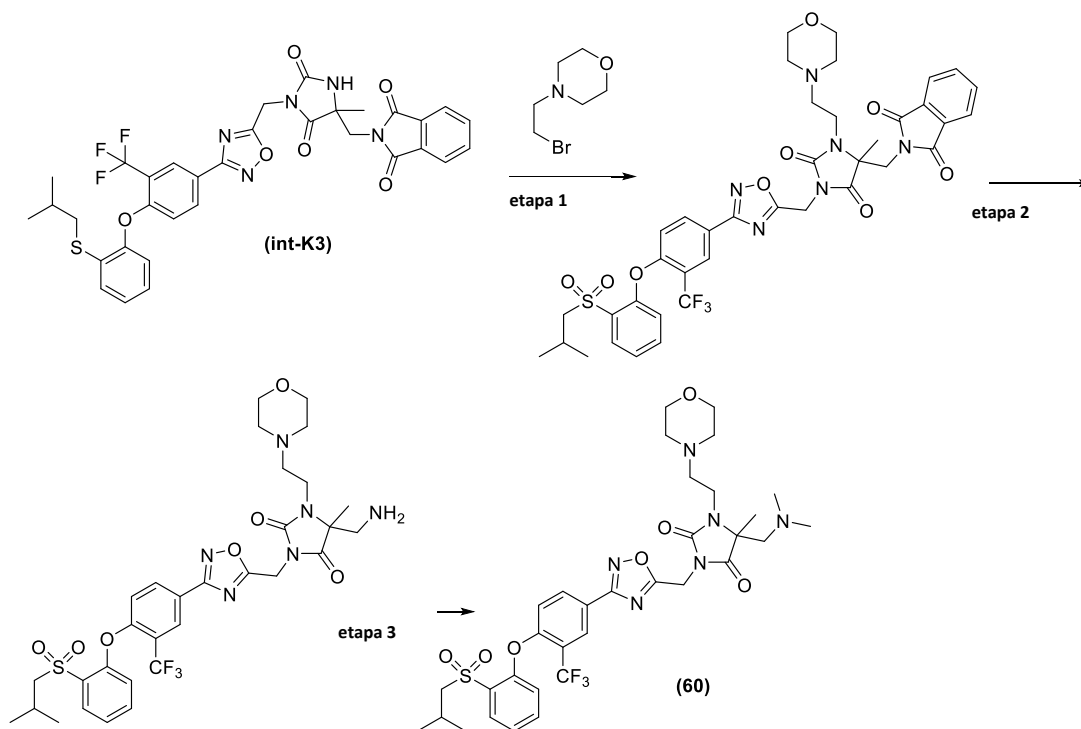
15

Etapa 2: A una solución de 5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-((tetrahidrofurano-3-il)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (100 mg, 0,182 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron carbonato de cesio (119 mg, 0,365 mmol) y 4-(2-bromoetilo)tetrahidro-2H-pirano (38,7 mg, 0,201 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución 0,5 M de LiCl, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0-100% EtOAc en heptanos a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((tetrahidrofurano-3-il)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona.

25

Etapa 3: Una solución de 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((tetrahydrofurano-3-il)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (121 mg, 0,183 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con mCPBA (181 mg, 0,733 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 0-100% EtOAc en heptanos, a fin de proporcionar 5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((tetrahydrofurano-3-il)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**59**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (ddd, J = 13,4, 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,68 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,39 (ddt, J = 9,8, 8,0, 5,1 Hz, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 4H), 3,87 (ddd, J = 8,5, 7,2, 5,9 Hz, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 1,43 – 1,22 (m, 4H); Método LCMS 5: Rt. = 2,59 min; m/z 693,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 60: 5-((dimetiloamino)metilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**60**).



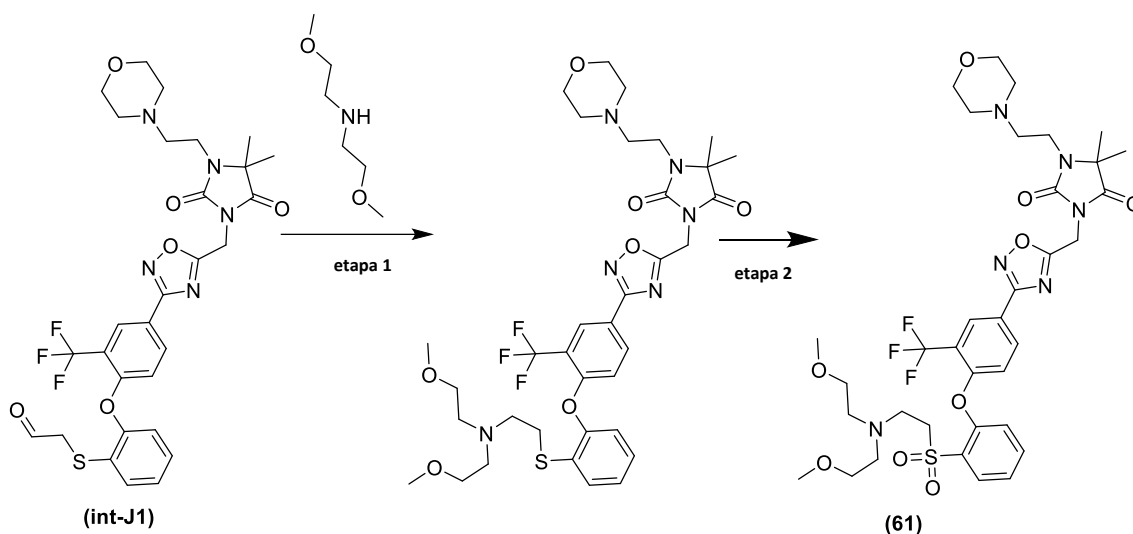
Etapa 1: Carbonato de cesio (72,9 mg, 0,224 mmo) se agregó a una solución de 2-((1-((3-(4-(2-(isobutiltio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-4-metilo-2,5-

dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (**int-K3**) (76 mg, 0,112 mmol) y 4-(2-bromoetilo)morfolina (46,1 mg, 0,168 mmol) en DMF (2 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M LiCl, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 50–100% EtOAc en heptano a fin de proporcionar 2-((1-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-4-metilo-3-(2-morfolinoetilo)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona. Método LCMS 1: Rt. = 3,36 min, m/z 793,6 [M+H]⁺.

Etapa 2: Una solución de 2-((1-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-4-metilo-3-(2-morfolinoetilo)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metilo)isoindolina-1,3-diona (210 mg, 0,255 mmol) en etanol (3 mL) se trató con hidrato de hidrazina (0,037 mL, 0,764 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 hora. La mezcla luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea de fase inversa, eluyendo con 0–100% de acetonitrilo en agua a fin de proporcionar 5-(aminometilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona.

Etapa 3: Una solución de 5-(aminometilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (50 mg, 0,072 mmol) en metanol (2 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (9,95 mg, 0,158 mmol) y ácido acético (0,021 mL, 0,360 mmol), luego se enfrió hasta 0 °C. Después de 10 minutos, se agregó una solución de formol (0,064 mL, 0,864 mmol) en metanol (1 mL), por goteo. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, luego se apagó mediante la adición de solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se dividió entre agua y DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a fin de proporcionar 5-((dimetiloamino)metilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**60**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H), 4,99 – 4,86 (m, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 6H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,10 (ddd, J = 14,4, 8,7, 5,9 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J = 12,4, 8,7, 5,7 Hz, 1H), 2,59 – 2,44 (m, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H), Método LCMS 1: Rt. = 2,80 min; m/z 723,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 61: 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(61)**.

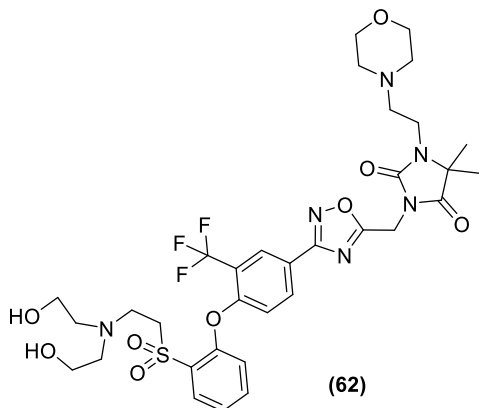


5 Etapa 1: A una solución de 2-((2-(4-(5-((4,4-dimetilo-3-(2-morfolinoetilo)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)tio)acetaldehído **(int-J1)** (50 mg, 0,079 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se agregó bis(2-metoxietilo)amina (12,61 mg, 0,095 mmol). Se agregaron luego triacetoxiborohidruro de sodio (26,8 mg, 0,126 mmol) y ácido acético (9,03 µl, 0,158 mmol), y la
 10 mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se apagó con agua (5 mL), la solución acuosa luego se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los orgánicos luego se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio a fin de proporcionar 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,22
 15 min; m/z 751,5 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)tio)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (60 mg, 0,080 mmol) en TFA (1 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con H₂O₂ (30% ac.) (12 µl, 0,117 mmol) y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente
 20 durante 2 h. Se eliminó TFA al vacío, y el residuo se dividió entre etil acetato y NaHCO₃ ac. sat. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Los orgánicos se purificaron usando SFC prep. dirigida de masas. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-
 25 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(61)**. Método LCMS 5: Rt. = 2,46 min; m/z 783,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 – 8,37 (m, 1H), 8,20 – 8,07 (m, 2H), 7,74 – 7,61 (m, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 5,01 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 4H), 3,64

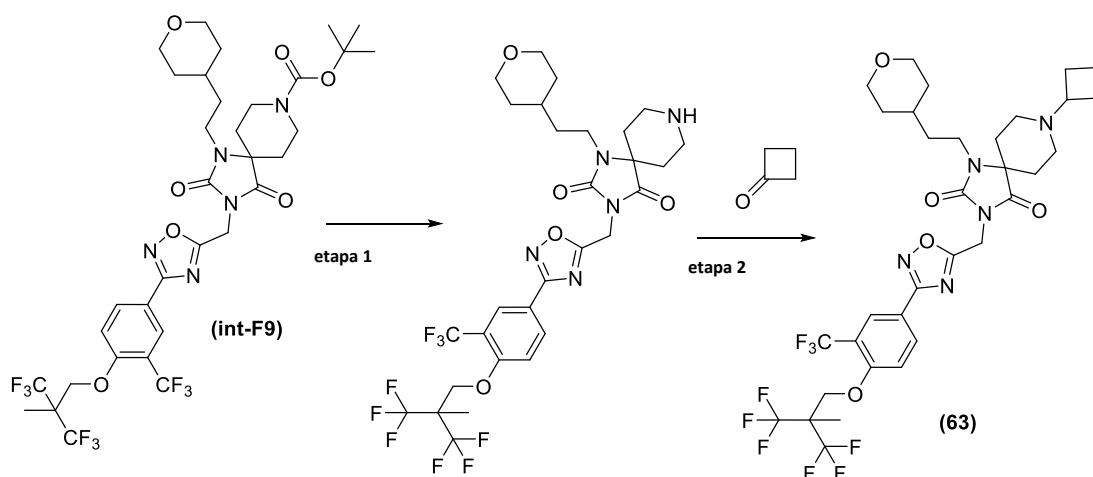
(s, 1H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,42 – 3,23 (m, 8H), 3,10 (s, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 62: 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(62)**.



3-((3-(4-(2-((2-(Bis(2-hidroxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(62)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 61 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona **(61)**, excepto que bis(2-metoxietilo)amina se reemplazó con 2,2'-azanodiilbis(etan-1-ol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 5,01 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 5H), 2,60 – 2,53 (m, 6H), 2,10 (s, 4H), 1,53 (s, 6H),; Método LCMS 5: Rt, = 1,96 min; m/z 755,7 [M+H]⁺.

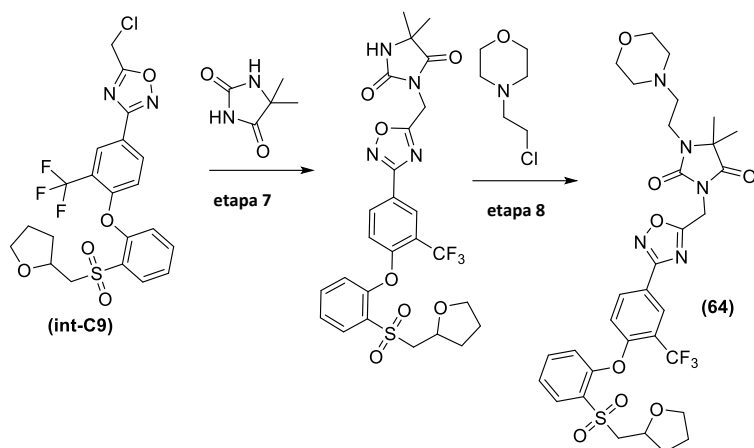
Ejemplo 63: 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona **(63)**.



Etapa 1: Se agregó 4 M HCl en dioxano (3,18 mL, 12,72 mmol) al ter-butilo 2,4-dioxo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F9**) (1,7 g, 2,120 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se concentró a fin de proporcionar 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona bruta como una sal de cloruro de hidrógeno, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z $[M+H]^+$: 702,9.

Etapa 2: Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,029 g, 9,57 mmol) a una mezcla de 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (1,57 g, 1,595 mmol) y ciclobutanona (0,477 mL, 6,38 mmol) en dicloroetano (30 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía C18 de fase inversa (10–100% 0,1% NH_4OH en ACN/agua) a fin de proporcionar 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**63**). Método LCMS 2: R_t = 1,08; m/z $[M+H]^+$ 756,4; ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 8,15–8,26 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 4,87 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,69–3,91 (m, 2H), 3,21–3,43 (m, 4H), 2,71–3,02 (m, 3H), 2,3–2,6 (m, 2H), 1,98–2,12 (m, 4H), 1,69–1,91 (m, 4H), 1,61–1,65 (m, 4H), 1,51–1,55 (m, 5H), 1,11–1,28 (m, 3H).

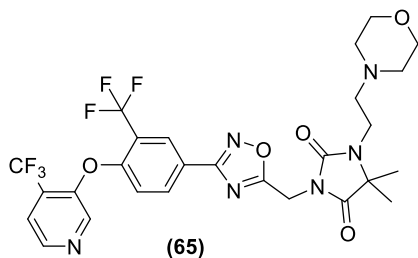
Ejemplo 64: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**64**).



Etapa 1: Carbonato de potasio (0,646 g, 4,68 mmol) se agregó a una solución de 5,5–
 dimetiloimidazolidina–2,4–diona (0,599 g, 4,68 mmol) en DMF (7,79 mL), y la mezcla de reacción
 se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 5–(clorometilo)–3–(4–(2–
 5 (((tetrahidrofurano–2–il)metilo)sulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol (**int–C9**)
 (1,96 g, 3,90 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
 mezcla de reacción luego se agregó a agua (30 mL), luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y los
 orgánicos luego se combinaron y se concentraron al vacío, y a continuación se purificaron usando
 un instrumento ISCO con eluyentes heptano : EtOAc (0–100%). Las fracciones luego se combinaron
 10 y se concentraron al vacío a fin de obtener 5,5–dimetilo–3–((3–(4–(2–(((tetrahidrofurano–2–il)metilo)sulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–
 diona. Método LCMS 3: Rt. = 1,10 min; m/z 595,9 [M+H]⁺.

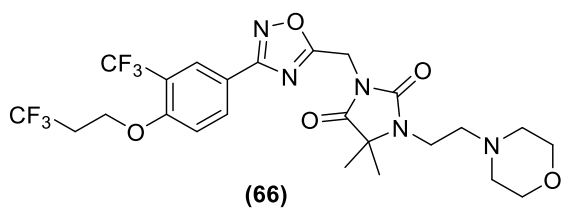
Etapa 2: Carbonato de cesio (603 mg, 1,850 mmol) se agregó a una solución de 5,5–
 dimetilo–3–((3–(4–(2–(((tetrahidrofurano–2–il)metilo)sulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–
 15 1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (500 mg, 0,841 mmol) en DMF (3,364 mL), y
 la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó entonces 4–(2–
 cloroetilo)morfolina (347 mg, 1,261 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de 220 mg de carbonato de cesio, y la mezcla
 de reacción se agitó nuevamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción
 20 luego se purificó usando una columna ISCO y se eluyó con EtOAc : MeOH (10% NH₄) (0–20%).
 Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío a fin de obtener 5,5–dimetilo–
 1–(2–morfolinoetilo)–3–((3–(4–(2–(((tetrahidrofurano–2–il)metilo)sulfonilo)fenoxi)–3–
 (trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)imidazolidina–2,4–diona (**64**). Método LCMS 2:
 Rt. = 0,90 min; m/z 708,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 – 8,01
 25 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,35 – 4,24 (m,
 1H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,40 (d, J = 4,0 Hz, 5H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H),
 2,45 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,90 – 1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,19 (s, 1H).

Ejemplo 65: 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-((4-(trifluorometilo)piridin-3-il)oxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**65**).



5 5,5-Dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-((4-(trifluorometilo)piridin-3-il)oxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**65**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 50 para la síntesis de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona (**50b**), excepto que 2-(isobutilosulfonilo)fenol (**int-**
 10 **B2**) se reemplazó con 4-(trifluorometilo)piridin-3-ol, y 1-(3-bromopropil)pirrolidina se reemplazó con 4-(2-bromoetilo)morfolina, y la etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,55 (dd, J=4,40, 1,10 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J=8,68, 1,83 Hz, 1 H) 7,63 – 7,74 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,68 Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 3,64 – 3,69 (m, 4 H) 3,52 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 2,62 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 2,51 – 2,56 (m, 4 H) 1,50 (s, 6 H), Método LCMS 2: Rt,
 15 = 0,89 min; m/z 629,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 66. 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**66**).



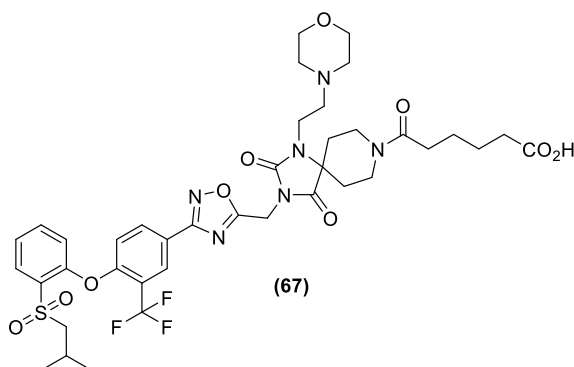
20

5,5-Dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**66**) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 42 para la síntesis de 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**42**), excepto que 3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propan-1-ol se reemplazó con 3,3,3-trifluoropropan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,94

25

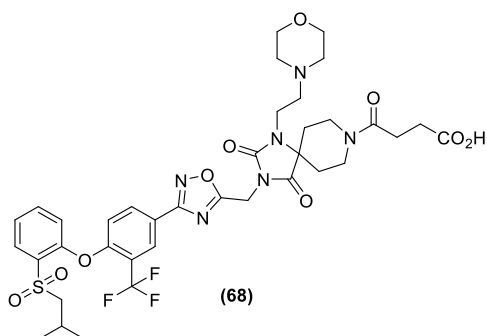
(d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 – 2,49 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), m/z 580,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 67. Ácido 6-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico (**67**).



Ácido 6-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico (67**)** se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (**28**), excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido adípico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,65 – 4,53 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 4H), 3,59 – 3,44 (m, 2H), 3,36 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,78 – 2,49 (m, 7H), 2,46 – 2,23 (m, 3H), 2,23 – 1,83 (m, 5H), 1,68 (m, 4H), 1,40 – 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 6H), m/z 849,5 [M+H]⁺.

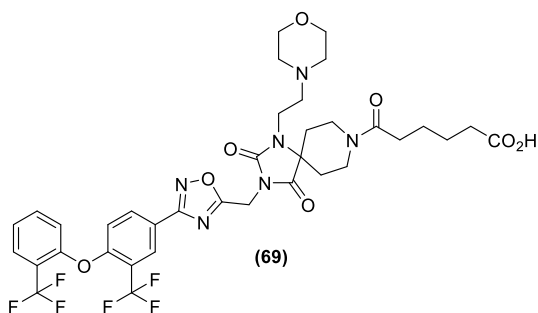
Ejemplo 68. Ácido 4-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-4-oxobutanoico (**68**).



Ácido 4-(3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)phenoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-1-(2-morpholinoethyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl)-4-oxobutanoico
 (68) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 28 para la
 síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)phenoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-1-(2-morpholinoethyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (28),
 excepto que ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido succínico. ¹H RMN (400 MHz,
 Metanol-d₄) δ 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H),
 7,77 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,08
 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 1H), 3,69
 – 3,61 (m, 4H), 3,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,88 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,47
 (m, 9H), 2,30 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,04
 (d, J = 6,7 Hz, 6H), m/z 821,4 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 69. Ácido 6-(1-(2-morpholinoethyl)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluoromethyl)-4-(2-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxohexanoico (69).

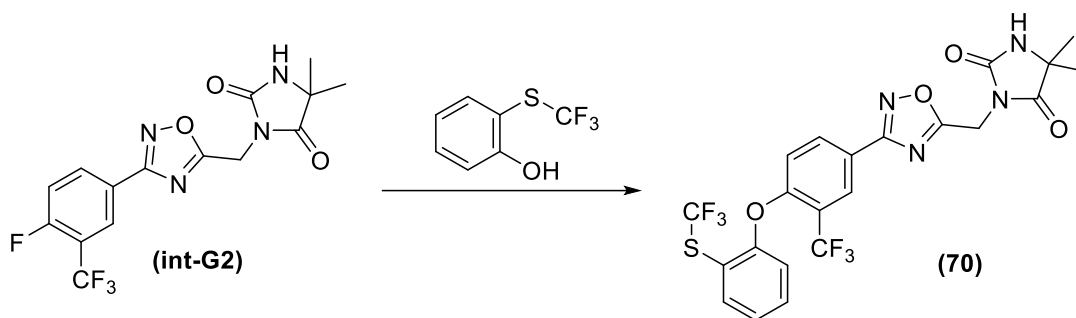


20

Ácido 6-(1-(2-morpholinoethyl)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluoromethyl)-4-(2-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-oxohexanoico (69) se obtuvo usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el
 Ejemplo 28 para la síntesis de 8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutylsulfonyl)phenoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-1-(2-morpholinoethyl)-1,3,8-

triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (28), excepto que ter-butilo 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F2**) se reemplazó con ter-butilo 3-((3 ter-butilo 1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (**int-F3**), y ácido 2-ciclopropilacético se reemplazó con ácido adípico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,63–3,47 (m, 5H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,41 – 2,36 (m, 6H), 2,22 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,56 – 1,48 (m, 3H), 1,30 – 1,20 (m, 4H), m/z 795,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 70. 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-((trifluorometilo)tio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**70**).



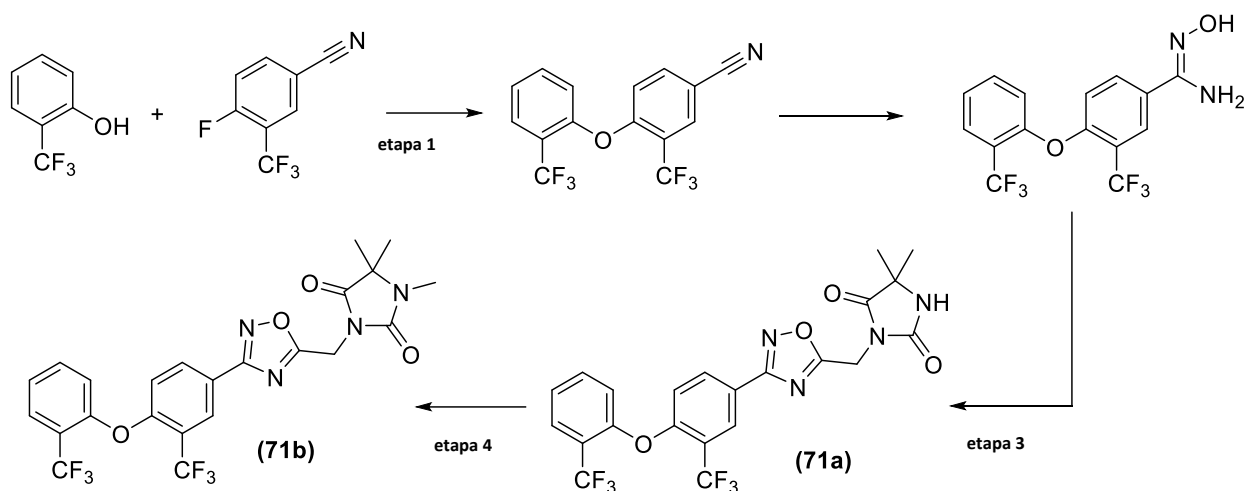
15

A una solución de 3-((3-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona (**int-G2**) (0,107 mmol) y 2-((trifluorometilo)tio)fenol (0,215 mmol) en DMF (3 mL) se agregó carbonato de potasio (0,215 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con etil acetato, se lavó secuencialmente con solución ac. de HCl (1,0 M) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se sometió a la cromatografía instantánea (0–100% 0–100% EtOAc/hexanos) a fin de lograr 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-((trifluorometilo)tio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**70**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,72–7,74 (m, 1H), 7,43–7,48 (m, 1H), 7,21–7,26 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,78 (s, NH 1H), 4,92 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), m/z 590,2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 71. 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**71a**) y 1,5,5-trimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**71b**).

30



Etapa 1: A una solución de 2-(trifluorometilo)fenol (71,5 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzonitrilo (47,6 mmol) en DMF (200 mL) se agregó carbonato de potasio (119 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió sobre hielo con agitación y se filtró fría a fin de lograr 3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)benzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78–7,80 (m, 1H), 7,51–7,54 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), m/z 332 [M+H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)benzonitrilo (31,8 mmol) en etanol (200 mL) se agregó una solución acuosa de hidroxilamina (34,9 mmol, 50% p/p), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol, se vertió en hielo-agua con agitación, y se filtró frío a fin de lograr (Z)-N'-hidroxi-3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)bencimidamida. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,83 (s, OH, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70–7,73 (m, 1H), 7,40–7,42 (m, 1H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,03 (s, NH, 2H). m/z 365 [M+H]⁺.

Etapa 3: A una solución de ácido (Z)-N'-hidroxi-3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)bencimidamida (0,4 mmol), 2-(4,4-dimetilo-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acético (0,4 mmol), HATU (0,48 mmol) en DMF (4 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (0,084 mL), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, se calentó a 90 °C durante 15 h, y se sometió directamente a la purificación por HPLC (0,035 % (v/v) TFA en acetonitrilo/0,05% (v/v) TFA en agua) a fin de lograr 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**71a**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,61–7,64 (m, 1H), 7,36–7,40 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). m/z 515 [M+H]⁺.

Etapa 4: A una solución 5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**71a**) (0,039 mmol) y yodometano (0,058 mmol) en DMF (1 mL) se agregó carbonato de cesio (0,078 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se sometió directamente a la purificación por HPLC (0,035 % (v/v) TFA en acetonitrilo/0,05% (v/v) TFA en agua) a fin de lograr 1,5,5-trimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona (**71b**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,61–7,64 (m, 1H), 7,36–7,40 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), m/z 529 [M+H]⁺.

10

Caracterización de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona, Forma A.

Preparación de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**57**).

Una solución de 100 mg/mL de 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona (**57**) se preparó en solución de etanol a 50 °C. La solución transparente luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Al completarse la formación de precipitado, se recogieron los sólidos resultantes usando un filtro, y se secaron a fin de proporcionar la Forma A. La caracterización de la Forma A se realizó usando técnicas de difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DCA) y análisis de termogravimetría (TGA).

Difracción de rayos X en polvo.

Los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se recogieron en un difractómetro D8 Advance usando radiación CuKα1 (1,54056 Å) con monocromador de germanio a temperatura ambiente. Los datos se recogieron de 3 a 45° 2θ. El barrido del detector en un detector LynxEye en estado sólido se realizó usando 0,02° por etapa con 19,2 s/etapa de velocidad de barrido. La muestra se midió en una oblea de silicio con fondo cero. La Fig. 1 ilustra el XRPD de la Forma A.

30

Tabla 1. Datos de difracción de rayos X en polvo para la Forma A.

Ángulo / °2theta
7,2
7,8
8,2
10,7
11,6

Ángulo / °2theta
12,5
13,8
14,5
15,0
15,8
17,7
18,9
20,7
21,3
21,8
22,1
23,1

Calorimetría de barrido diferencial.

Las propiedades de fusión de la Forma A se obtuvieron a partir de termogramas de calorimetría de barrido diferencial (DCA), registrados con un instrumento TA Discovery Q5000 (ThermoAnalytical). Las muestras se sellaron en recipientes estándares de aluminio de 40 µl, perforados y calentados en la DSC de 30°C a 300°C, a una tasa de calentamiento de 10 K/min. Se usó gas N₂ seco, con un caudal de 50 mL/min, para purgar el equipo de DSC durante la medición. La Figura 2 ilustra el perfil DSC de la Forma A.

La curva de DSC de la Forma A (Figura 2) muestra un único pico endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 118,6°C y una temperatura pico de alrededor de 121,5°C, que se debe a la fusión de la muestra.

Análisis termogravimétrico.

La Forma A se analizó mediante el análisis de termogravimetría (TGA). La pérdida por secado se determinó mediante TGA usando un TA Discovery Q2000 (ThermoAnalytical), lo que produjo una curva de peso frente a la temperatura. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100 µl y se sellaron. Los sellos se perforaron, y los crisoles se calentaron en el TGA de 30°C a 300°C con una tasa de calentamiento de 10 K/min. Se usó gas N₂ seco para purgar. La Fig.3 ilustra el perfil de TGA de la Forma A.

La curva de TGA (Figura 3) no muestra una pérdida de masa significativa hasta que la muestra se derrite. Por ejemplo, se observaron pérdidas de masa de solo alrededor del 0,04% en peso hasta una temperatura de alrededor de 150°C.

Actividad biológica.

Se demostró que los compuestos agonistas de LXR proporcionados en este documento inducen la expresión de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD1), lo que aumenta la desaturación de lípidos de la secreción de la glándula de Meibomio y reduce la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio, lo que puede conducir a una evaporación reducida de la película lagrimal y mejorar los síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio y la enfermedad del ojo seco por evaporación. Para investigar el efecto de los compuestos proporcionados en este documento, se evaluó la expresión de SCD1 después del tratamiento con los compuestos agonistas de LXR proporcionados en este documento. También se investigaron los cambios en el índice de desaturación global en los sebocitos SZ95 luego de la administración de los compuestos agonistas de LXR proporcionados aquí. Finalmente, se investigó la medición *in vivo* de la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio para ciertos compuestos agonistas de LXR ejemplares proporcionados en este documento.

Medición de la expresión de SCD1 en células SZ95-SCD1-HiBit.

Los niveles de expresión de SCD1 en células SZ95 se cuantificaron utilizando el sistema HiBiT (Promega) en el que una secuencia peptídica pequeña (SmBiT) con una proteína más grande (LgBiT) reconstituye la actividad luciferasa y puede generar una señal luminiscente utilizada para la cuantificación. Las células SZ95-SCD1-HiBit se generaron editando el gen SCD1 de las células SZ95 para lograr la adición de una secuencia enlazadora de 8 aminoácidos (gssggssg, SEQ ID NO: 1) seguida de una secuencia SmBiT de 11 aminoácidos (vsgwrlfkis, SEQ ID NO: 2) en el extremo carboxi terminal de la proteína SCD1. La secuencia de direccionamiento de ARNg utilizada fue actacaagagtggctgagtt (SEQ ID NO: 3), y el oligonucleótido de inserción SCD1 que codifica la secuencia SmBiT fue:

1:5'gaagaaagtctccaaggccgcatcttggccaggattaaaagaaccggagatggaaactacaagagtggcggtagtagtggtgtagtagtggtgtgagcggtggcggtgttcaagaagattagctgagttggggccctcaggtccttttcaaaaaccagccagcgagaggttttaagtctgtttattaacta-3' (SEQ ID NO:4).

La secuencia de ADN que codifica el SCD1 con el enlazador y etiqueta SmBiT en la cola carboxi-terminal de la proteína es:

Atgccggcccacttgctgcaggacgatatcttagctcctataccaccaccaccattacagcgctccctccagggtcctgcagaatggaggagataagttggagacgatgccctctacttgaagacgacattcgccctgatataaaagatgatatatatgaccccaccacaaggataaggaaggccaagcccaaggttgaatatgtctggagaaacatcatccttatgtctctgctacacttgggagccctgtatggatcactttgattcctacctgcaagttctacacctggcttgggggtattctactattttgtcagtgccctgggcataacagcaggagctcatcgtctgtggagccaccgctcttacaagctcggctgcccctacggctctttctgatcattgccaacacaatggcattccagaatgatgtctatgaatgggctcgtgaccaccgtgccaccacaagttttcagaaacacatgctgatcctcataattcccgcagtggttttctctcacgtgggttggctgcttgctgcgcaaacaccagctgtcaagagaaggggagtacgctagacttgctgacctagaagctgagaaactggtgatgtccagaggaggtactacaaacctggctgtgatgatgtgcttcatcctgcccacgcttgccctggtatttctggggtgaaactttcaaacagtggttcgttgccactttctgcgatatgctgtggtgcttaatgccacctggctggtgaacagtgctgccacctctcgatatcgtccttatgacaagaacattagccccgggagaaatatctggtttcacttgagctgtgggtgagggctccacaactaccaccactcctttccctatgactact

ctgccagtgagtaccgctggcacatcaacttcaccacattcttcattgattgcatggccgccctcggtctggcctatgaccggaagaaagtct
ccaaggccgccatcttggccaggattaaaagaaccggagatggaaactacaagagtggc
ggtagtagtggtgtagtagtggtgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctga (SEQ ID NO: 5).

Se sembraron células SZ95–SCD1–HiBit en placas blancas de cultivo celular de 384 pocillos
5 a una densidad de 3000 células/30 µl. Se añadió agua a los pocillos del borde para evitar la
evaporación. Las células se incubaron en una incubadora humedecida con 5% de CO₂ a 37°C
durante la noche. Los compuestos evaluados se diluyeron a una relación de 1:3 en DMSO usando
una plataforma automatizada de manipulación de líquidos Agilent BRAVO y, después de diluciones
en serie adicionales, se agregaron a las células en concentraciones finales a partir de 18 µM. Se
10 utilizó ácido 2–(3–(3–((2–cloro–3–(trifluorometil)bencil)(2,2–difeniletil)amino)propoxi)fenil)acético
como compuesto de referencia en cada placa. Las células de la placa de ensayo se incubaron en
una incubadora humedecida con 5% de CO₂ a 37°C durante 48 h.

Las placas de ensayo se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar hasta temperatura
ambiente. Se añadió el reactivo de detección Nano–Glo® HiBiT (Promega; una mezcla de tampón
15 de detección Nano–Glo HiBiT, sustrato de detección Nano–Glo HiBiT y proteína LgBiT, de acuerdo
con las instrucciones del fabricante) en las placas de ensayo, en un volumen igual al del medio de
cultivo celular en cada pocillo. Las placas se colocaron en un agitador orbital a una velocidad de
300–600 rpm durante 10 min a temperatura ambiente, y se leyeron en un lector de placas EnVision
Plate Reader usando detección de luminiscencia con un tiempo de lectura de 1 segundo.

20 El ensayo mide el aumento de la producción de proteína SCD1 *in vitro*. Los resultados se
muestran en la Tabla 2 a continuación. A_{max} se refiere al porcentaje de EC₅₀ del compuesto evaluado
en comparación con un compuesto de referencia, ácido 2–(3–(3–((2–cloro–3–
(trifluorometil)bencil)(2,2–difeniletil)amino)propoxi)fenil)acético.

25 Ensayo de lípidos centinela (SLA).

El ensayo de lípidos centinela se utilizó para cuantificar el cambio en el índice de
desaturación global en los sebocitos SZ95 luego de la administración de ciertos compuestos
agonistas de LXR proporcionados en este documento. El ensayo mide un subconjunto más pequeño
de analitos de lípidos en secreción de glándula de Meibomio (denominados “lípidos centinela”) que
30 modelarían los cambios globales en la población de lípidos saturados y desaturados en las células.
Para definir este subconjunto más pequeño de lípidos, se registró un perfil de lípidos completo en
las curvas de dosis y respuesta (ocho niveles de 4 nM a 10 µM) de los Compuestos 1–72. Se aplicó
un modelo de regresión de red elástica por separado tanto a los lípidos saturados como
desaturados, para determinar la combinación mínima de coeficientes y analitos, lo que podría
35 usarse para modelar adecuadamente la población total de lípidos. El modelo de red elástica fue
capaz de reducir el comportamiento de 425 lípidos a 11 lípidos, y la correlación entre los índices de

desaturación observados utilizando el conjunto completo de lípidos de los 11 lípidos centinela fue de 0,96.

Se creó un ensayo de rendimiento de medio utilizando este conjunto reducido de lípidos centinela. Un solo lote se define como ejemplos triplicados de tres placas únicas (es decir, se usa un solo lote de células para crear nueve placas para el análisis de LC-MSMS). Los lípidos se extrajeron de las células usando una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/metanol que contenía 10 nM de patrones deuterados de triglicéridos, que se usan como patrones internos para cuantificar la abundancia de lípidos. Los lípidos se separaron antes del análisis espectrométrico de masas usando un gradiente de HPLC de cinco minutos. La abundancia de los lípidos centinela y los patrones internos se mide utilizando el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) en un espectrómetro de masas de triple cuadrúpolo. Los datos se transformaron de corriente iónica total a nmoles/10⁶ células, que se multiplican por los coeficientes del modelo de red elástica para determinar el contenido efectivo de desaturado y saturado, y de allí, el índice de desaturación de las células dosificadas. A fin de comparar compuestos de varios lotes entre sí, el índice de desaturación bruto de la medida se normalizó dividiéndolo por el índice de desaturación de las células dosificadas con DMSO, y todos los datos se evaluaron como la fracción por la cual el compuesto aumenta el índice de desaturación por encima de 1.

Se sembraron células SZ95 (células de glándulas sebáceas humanas inmortalizadas) en placas de polipropileno Greiner bio-one de 96 pocillos que se trataron previamente con 50 µg/ml de fibronectina plasmática humana (Thermo Fisher Scientific) a una densidad de 10⁴ células/135 µl. Las células se incubaron en una incubadora humedecida con 5% de CO₂ a 37°C durante la noche. Los compuestos de prueba se diluyeron en una relación de 1:3 y se añadieron a las células en concentraciones finales a partir de 10 µM. Se utilizó ácido 2-(3-(3-((2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)(2,2-difeniletil)amino)propoxi)fenil)acético como compuesto de referencia de control positivo en cada placa. Las células en la placa de ensayo se incubaron en una incubadora humedecida con 5% de CO₂ a 37°C durante 72 h.

El medio de cultivo se eliminó de las células, y las células de las placas de cultivo se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo. Las placas se sellaron con calor y se almacenaron en un congelador a -80°C antes del ensayo de lípidos centinela. Los resultados del ensayo de lípidos centinela se muestran en la Tabla 2. El valor A_{max} se refiere al porcentaje de EC₅₀ del compuesto de prueba en comparación con un compuesto de referencia, ácido 2-(3-(3-((2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)(2,2-difeniletil)amino)propoxi)fenil)acético.

Tabla 2: Resultados del ensayo HiBiT y el ensayo de lípidos centinela (SLA).

Compuesto Nro.	HiBit EC₅₀ (nM)	HiBit Amax	HiBit Amax^b <i>normalizado</i>	SLA EC₅₀ (nM)	SLA Amax	SLA Amax^b <i>normalizado</i>
1	0,496	87,2	91,7	4,6	83,6	87,1
2	1,505	90,5	95,2	4,6	182,2	189,8
3	1,238	74,7	78,5	4,6	111,9	116,6
4	n. d.	n. d.	n. d.	4,6	145,5	151,6
5	0,056	83,4	87,7	4,6	145,8	151,9
6	43,633	66,4	69,8	37,5	96,7	100,7
7	0,128	85,6	90,0	4,6	105,3	109,7
8	0,111	114,0	119,9	4,6	220,8	230,0
9	3,304	93,3	98,1	4,6	141,5	147,4
10	0,079	105,7	111,1	4,6	124,0	129,2
11	0,058	91,2	95,9	4,6	134,3	139,9
12	0,081	77,9	81,9	4,6	124,8	130,0
13	0,102	78,2	82,2	4,6	90,7	94,5
14	0,241	86,5	91,0	4,6	125,2	130,4
15	0,101	84,0	88,3	4,6	116,2	121,0
16	0,116	90,2	94,8	4,6	139,9	145,7
17	0,041	190,5	200,3	4,6	97,4	101,5
18	0,133	132,5	139,3	4,6	135,2	140,8
19	0,042	184,2	193,7	4,6	140,3	146,1
20	0,078	89,1	93,7	4,6	149,0	155,2
21	0,241	79,6	83,7	4,6	97,5	101,6
22	1,827	128,6	135,2	4,6	153,8	160,2
23	3,482	80,9	85,1	4,6	168,9	175,9
24	0,050	111,0	116,7	4,6	157,9	164,5
25	1,619	93,4	98,2	4,6	182,1	189,7
26	0,796	91,6	96,3	4,6	108,1	112,6
27	0,254	84,7	89,1	4,6	109,1	113,6
28	0,697	71,1	74,8	4,6	138,9	144,7
29	0,796	83,4	87,7	4,6	129,3	134,7
30	1,044	84,9	89,3	34,4	82,1	85,5
31	0,440	78,3	82,3	4,6	96,3	100,3
32	2,420	80,7	84,9	4,6	96,2	100,2

Compuesto	HiBit	HiBit	HiBit	SLA	SLA	SLA
Nro.	EC₅₀ (nM)	Amax	Amax^b <i>normalizado</i>	EC₅₀ (nM)	Amax	Amax^b <i>normalizado</i>
33	8,531	107,2	112,7	4,6	116,5	121,4
34	0,380	81,5	85,7	4,6	164,0	170,8
35	0,616	69,5	73,1	17,2	116,6	121,5
36	0,119	77,5	81,5	4,6	125,7	130,9
37	0,066	87,3	91,8	4,6	139,6	145,4
38	5,264	72,1	75,8	4,6	154,1	160,5
39	1,401	89,3	93,9	4,6	163,7	170,5
40	7,083	71,0	74,7	4,6	161,1	167,8
41	0,167	88,4	93,0	4,6	88,5	92,2
42	1,524	81,9	86,1	4,6	150,4	156,7
43	1,145	80,0	84,1	4,6	140,8	146,7
44	6,646	73,2	77,0	4,6	82,9	86,4
45	2,523	89,6	94,2	4,6	155,1	161,6
46	6,062	93,2	98,0	4,6	163,3	170,1
47	0,728	76,6	80,5	4,6	141,5	147,4
48	0,053	88,9	93,5	4,6	119,8	124,8
49	11,914	70,9	74,6	40,6	109,5	114,1
50a	254,800 ^a	67,0	70,5	n. d.	n. d.	n. d.
50b	29,774	63,8	67,1	23,7	58,2	60,6
51	12,245	84,4	88,7	4,6	115,7	120,5
52	2,914	75,6	79,5	4,6	114,2	119,0
53	0,264	96,2	101,2	4,6	140,0	145,8
54	3,864	80,7	84,9	4,6	150,6	156,9
55	4,430	87,1	91,6	4,6	154,5	160,9
56	1,013	72,8	76,6	4,6	179,7	187,2
57	0,217	84,1	88,4	4,6	168,6	175,6
58	0,281	101,6	106,8	4,6	160,7	167,4
59	n. d.	n. d.	n. d.	4,6	134,6	140,2
60	n. d.	n. d.	n. d.	4,6	169,8	176,9
61	9,097	75,0	78,9	4,6	171,2	178,3
62	n. d.	n. d.	n. d.	9,7	148,3	154,5
63	0,217	74,6	78,4	4,6	72,2	75,2

Compuesto Nro.	HiBit EC ₅₀ (nM)	HiBit Amax	HiBit Amax ^b <i>normalizado</i>	SLA EC ₅₀ (nM)	SLA Amax	SLA Amax ^b <i>normalizado</i>
64	0,063	97,9	102,9	4,6	154,0	160,4
65	15,082	66,4	69,8	4,6	103,7	108,0
66	186,602	78,2	82,3	21,1	95,1	99,0
67	3,938	84,5	88,9	4,6	99,1	103,2
68	4,600 ^a	79,9	84,0	n. d.	n. d.	n. d.
69	0,665	72,7	76,4	n. d.	n. d.	n. d.
70	n. d.	n. d.	n. d.	99,2	64,7	67,4
71	138,800 ^a	65,3	68,7	>10,000	49,8	51,9
72	n. d.	n. d.	n. d.	29,8	79,5	82,8
Compuesto de referencia	65,400	95,1	100,0	87,3	96,0	100,0

Notas:

n. d. indica no determinado, y la menor dosis usada en el ensayo de SLA fue de 4,6 nM.

^a indica que la dilución inicial para el compuesto fue de 1:100 en medio de ensayo, en lugar
5 de 1:3 en DMSO.

La menor dosis usada en el ensayo de SLA fue de 4,6 nM.

^b indica valores Amax normalizados sobre la base del Amax del compuesto de referencia de
100%.

Estos datos indican que los compuestos de la invención descritos en este documento
10 regulan ascendentemente de manera robusta la producción de proteína SCD1 en células SZ95, y,
a su vez, aumentan el índice de desaturación de los lípidos que producen estas células. Al aumentar
el índice de desaturación, la viscosidad de la secreción de la glándula de Meibomio puede reducirse,
lo que conduce a un mejor flujo de salida de la secreción de la glándula de Meibomio *in vivo* y mejora
los signos y síntomas de la disfunción de la glándula de Meibomio y la enfermedad del ojo seco por
15 evaporación. Estos datos indican el potencial de los compuestos de la invención descritos en el
presente documento para reducir la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de
Meibomio *in vivo* y, por lo tanto, mejorar los síntomas de la enfermedad del ojo seco por
evaporación.

20 Medición *in vivo* de la temperatura de fusión disminuida de la secreción de la glándula de
Meibomio.

Para los compuestos 8 y 57, se midió la disminución de la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio de rata en ratas Sprague Dawley sin tratamiento previo. A los animales de ensayo se les administró vehículo o una suspensión de 1% de compuesto 8 o 1% de compuesto 57, en forma de gotas oftálmicas dos veces por día durante catorce días. La secreción de la glándula de Meibomio de rata se recogió después de la administración de los compuestos y se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial para medir el punto de fusión. La disminución del punto de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio en ratas a las que se administró el compuesto 8 o el compuesto 57 se comparó con el vehículo.

Las propiedades de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio se obtuvieron utilizando termogramas de calorimetría de barrido diferencial, registrados en un instrumento TA Discovery Q5000 (ThermoAnalytical). Las muestras se sellaron en recipientes estándares de aluminio de 40 μ l y se sometieron a un ciclo de calor–frío–calor, mientras se registraban las temperaturas de fusión en la segunda rampa de calentamiento. Las muestras se calentaron primero hasta 150°C a 30 K/min, y luego se enfriaron a –30°C a 30 K/min. A continuación, la muestra se calentó hasta 75°C con una tasa de calentamiento subyacente de 2K/min, un período de modulación de 60 segundos y una amplitud de modulación de temperatura de 1°C. Se usó gas N₂ seco, con un caudal de 50 mL/min, para purgar el equipo de DSC durante la medición. El inicio de la fusión y las temperaturas pico se registraron con la temperatura pico expresada como punto de fusión.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 4. Los resultados se analizaron utilizando una prueba de la t no apareada con corrección de Welch.

Tabla 3. Resultados de la administración *in vivo* del compuesto 8 y el compuesto 57.

	Compuesto 57	Compuesto 8
Valor P	<0,0001	<0,0001
Media $\pm$ SEM de vehículo	30,27 $\pm$ 0,1917	30,27 $\pm$ 0,1917
Media $\pm$ SEM de Compuesto	28,08 $\pm$ 0,2945	28,29 $\pm$ 0,2920
Cambio de Tm	–2,181 $\pm$ 0,3731	–1,977 $\pm$ 0,3731

Como se observa en los resultados presentados en este documento, los compuestos ejemplares de la invención proporcionados en este documento redujeron la temperatura de fusión de la secreción de la glándula de Meibomio *in vivo* y aumentaron el índice de desaturación de la secreción de la glándula de Meibomio *in vitro*.