SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-165183- -00000-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046171- -00009-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 13 - 046171.

54. **TÍTULO** DIVISIONAL.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Millenium Pharmaceutical, Inc.

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** Alvaro Correa Ordóñez

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-165183- -00000-0000

Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-046171- -00009-0000

Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ■ **División** ☐ **Fusión**

■ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ■

MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ■

Documento de identificación: ☐C.C. ☐C.E. ☐NIT ☐Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular		Ciudad
Estados Unidos de América	40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139		Cambridge
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**	
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500	

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro	79.143.366	20.281
Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISIÓN	FUSION
Expediente_____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente **13.046.171** De: _____ A: _____	Expediente_____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. Fecha

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [x] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma **Alvaro Correa Ordoñez** Nombre y apellidos	Firma
C.C. **79.143.366**	Tarjeta Profesional **20.281**

3

2014/045

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0038395

Bogotá D.C., Abril 08 de 2014 - 16:53:25

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596562094	08/04/2014	123.717.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046171- -00009-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-165183- -00000-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0080403

Bogotá D.C., Julio 30 de 2014 - 09:32:01

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	14583	07/02/2014		9.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14607	07/02/2014		7.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59111	04/06/2014		52.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59143	04/06/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68865	01/07/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68882	01/07/2014		52.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68917	01/07/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68918	01/07/2014		21.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
				$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046171- -00009-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-165183- -00000-0000
Fecha: 2014-07-30 10:51:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

CAMBIAR POR RECIBO DE $372000 REIVINDICACIONES ADICIONALES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 7 / 30 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-165183	0	
2	13-046171	09	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio (5) el cd anexo contiene un total de (7) archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente.

VW

HETEROARILOS Y SUS USOS

Antecedentes de la invención

[0001] La fosfatidilinositol 3-quinasa (P13K) es una familia de lípido quinasas que fosforilan fosfatidilinositol en la posición 3’ del anillo inositol. La P13K está compuesta de varias clases de genes, que incluyen la Clase IA, IB, II y III y algunas de estas clases contienen varias isoformas (que se revisaron en Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)). Sumado a la complejidad de esta familia se encuentra el hecho de las P13Ks funcionan como heterodímeros, que comprenden un dominio catalítico y un dominio regulador. La familia P13K se relaciona estructuralmente con un grupo más grande lípido y serina/treonina proteína quinasas conocidas, como las fosfatidilinositol 3-quinasa del tipo quinasas (PIK Ks), que además incluyen DNA-PK, ATM, ATR, mTOR, TRRAP y SMG1.

[0002] La P13K se active corriente abajo de varias señales mitogénicas mediadas a través de las tirosina quinasas receptoras, y posteriormente estimula una variedad de resultados biológicos; que incluyen la supervivencia celular aumentada, el avance del ciclo celular, el desarrollo celular, el metabolismo celular, la migración celular y la angiogénesis (que se revisó en Cantley, Science 296:1655-57 (2002); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)). De este modo, la hiperactivación se asocial con un número de trastornos hiperproliferativos, inflamatorios, o cardiovasculares, que incluyen cáncer, inflamación, y enfermedad cardiovascular.

[0003] Existe una cantidad de aberraciones genéticas que conducen a la señalización de la P13K constitutiva, que incluyen las mutaciones de activación en la P13K misma (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); se revisó en Bader et

al., Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)); RAS (que se revisó en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)) y las tirosina quinasas receptoras corriente arriba (que se revisó en Zwick et al., Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002)) como también las mutaciones de inactivación en el supresor de tumor PTEN (que se revisó en Cully et al., Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)). Las mutaciones en cada una de estas clases génicas han demostrado ser oncogénicas y normalmente se hallan en una variedad de cánceres.

[0004] Las moléculas que se definen dentro de la invención inhiben la actividad de la P13K, y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios, o cardiovasculares. Los casos donde las mutaciones de la trayectoria de la P13K han sido enlazados a los trastornos proliferativas donde las moléculas que se definen dentro de esta invención pueden tener un beneficio terapéutico incluyen tumores benignos y malignos y cánceres de diverso linaje, que incluyen, pero sin limitación los que derivan del colon (Samuels et al., Science 304:554 (2004); se revisó en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), hígado (que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), intestino (que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), estómago (Samuels et al., Science 304:554 (2004); que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), esófago (Phillips et al., International Journal of Cancer 118:2644-6 (2006)); páncreas (que se revisa en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)); piel (que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), próstata (que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), pulmón (Samuels et al., Science 304:554 (2004); que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), pecho (Samuels et

al., Science 304:554 (2004); Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000 (2005); que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), endometrio (Oda et al., Can Res 65:10669-73 (2005); que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), cuello uterino (que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); ovario (Shayesteh et al., Nature Genetics 21:99-102 (1999); que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), testículos (Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992); Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94 (2005)), células hematológicas (que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)), páncreas (que se revisa en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)), tiroides (que se revisa en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003); que se revisa en Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); cerebro (Samuels et al., Science 304:554 (2004); que se revisa en Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)), vejiga (Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); riñón (que se revisa en Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)) y cabeza y cuello (que se revisa en Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619 (2006)).

[0005] Otras clases de trastornos con señalización de la vía de la P13K aberrante donde las moléculas que se definen dentro de la invención pueden tener un beneficio terapéutico incluyen enfermedades inflamatorias y cardiovasculares, que incluyen, pero sin limitación, alergias /anafilaxis (que se revisa en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)), inflamación crónica y aguda (que se revisa en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006); que se revisa en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)), artritis reumatoide

(que se revisa en Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)); trastornos autoinmunes (que se revisa en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), trombosis (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005); que se revisa en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), hipertensión (que se revisa en Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)), hipertrofia cardiaca (que se revisa en Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)), e insuficiencia cardiaca (que se revisa en Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007))

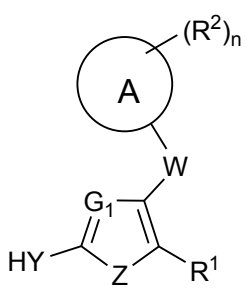
[0006] La clasificación de la proteína vacuolar 34 (VPS34) es el único miembro de la familia de la P13K Clase III. Las funciones de la VPS34 en la formación y tráfico de múltiples vesículas intracelulares, que incluyen vacuolas, endosomas, cuerpos multivesiculares, lisosomas y autofagosomas (que se revisa en Backer Biochem J 2008; Yan and Backer Biochem J 2007). La VPS34 lleva a cabo estas actividades mediante las PtdIns de fosforilación que forman las PtdIns3P, dando por resultado el reclutamiento y la localización de una variedad del dominio FYVE y PX que contiene las proteínas efectoras que facilitan la formación vesicular, la elongación y el movimiento. En un nivel celular, la inhibición de la VPS34 da por resultado los defectos en la clasificación de la proteína y la autofagia. En una definición amplia, la autofagia es un proceso regulado por el cual las células catabolizan los componentes subcelulares que focalizan la degradación al encerrarlos en vesículas de doble membrana que posteriormente se fusionan con los lisosomas. La autofagia ha sido mejor caracterizada como que se produce durante los momentos de privación de nutrientes, pero además cumple un rol en la homeostasis celular y tisular normal y en las funciones, que incluyen el desarrollo de múltiples tipos de tejidos, la respuesta inmune, la aclaración de los agregados neuronales y la supresión

del tumor. Además de funcionar en la formación de vesículas y el movimiento, la VPS34 además puede participar en varias trayectorias de transducción en Backer Biochem J 2008). Dado que la VPS34 cumple un rol importante en muchos procesos celulares críticos que incluyen la autofagia, los inhibidores de la VPS34 pueden tener aplicación terapéutica en una cantidad de enfermedades, que incluyen, pero sin limitación, cáncer, trastornos musculares, neurodegeneración, enfermedad inflamatoria, enfermedades infecciosas y otras enfermedades relacionadas con la edad (que se revisa en Shintani and Klionshy Science 2004; Kondo et al Nat Rev Cancer 2005; Delgato et al Immunol Rev 2009).

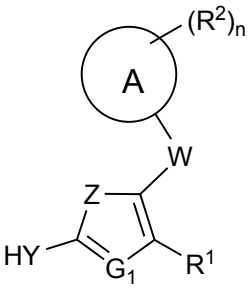
[0007] Claramente, sería beneficioso proporcionar nuevos inhibidores de la P13K que posean buenas propiedades terapéuticas, especialmente para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios, o cardiovasculares.

[0008] *1. Descripción general de los compuestos de la invención:*

[0009] La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la P13K, y en consecuencia son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios o cardiovasculares. En una realización, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA-a** o **IB-a**:



IA-a

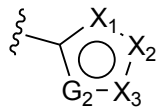


IB-a

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

Z es S o Se;

R^1 es CY, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$,
$-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$, donde:

CY es  ; donde:

G_2 es $-N=$, $=N-$, o $-N(R^{3'})-$, donde:

cada aparición de R^3 y $R^{3'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_1, X_2, y X_3, son cada uno de ellos independientemente N, $NR^{3'}$, O, S, o CR^4, siempre que sólo uno de X_1, X_2, o X_3 pueda ser O, S, o $NR^{3'}$;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z^3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{4a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$, $-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6},

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

o donde dos apariciones adyacentes de $R^{3'}$ o R^4, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o $-CN$;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $-Z_2-R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

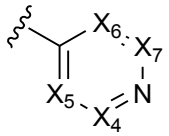
donde:

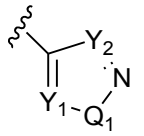
Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o -OC(O)-;

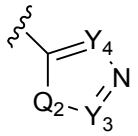
R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

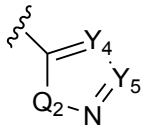
R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $C1_{-6}$, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:

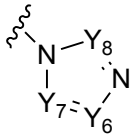


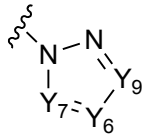
A , 

B , 

C , 

D



E , o 

F ;

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente

$-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 sean N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5, X_6 y X_7, Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 y Y_5 tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, o $-V_1-T_1-R^{10b}$ donde:

V_1 es $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-C(O)-$, $-NR^{11}-C(S)-$, $-NR^{11}-C(NR^{11})-$, $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$, $-NR^{11}S(O)_2-$, $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{11}-$, $-C(O)NR^{11}O-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^{11}-$;

cada aparición de R^{10b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por

$O)_2N(R^{11})-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})SO_2-$, $-N(R^{11a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{11})-O-$ o donde T_1 forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

cada aparición de R^{10b} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, or $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxigeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{10c} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R^{10a} y R^{10c} tomados juntos con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1

heteroátomo adicional independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{11} es independientemente hidrógeno o , -$C(O)R^{11a}$, -CO_2R^{11a} , -$C(O)N(R^{11a})_2$, -$C(O)N(R^{11a})$-OR^{11a}, -SO_2R^{11a}, -$SO_2N(R^{11a})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{11a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno o , -$C(O)R^{5a}$, -CO_2R^{5a}, -$C(O)N(R^{5b})_2$, -SO_2R^{5a}, -$SO_2N(R^{5b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

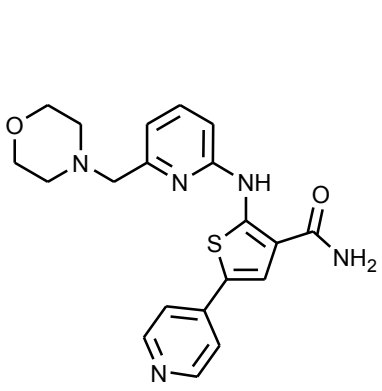
donde cada aparición de R^{5a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

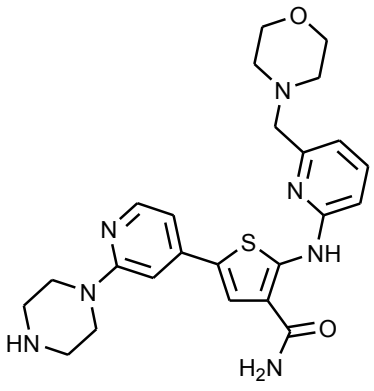
donde cada aparición de R^{5b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{5b} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

siempre que:

a) para los compuestos de fórmula IB_{-a} los compuestos sean diferentes de:

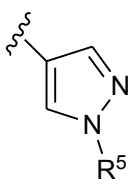
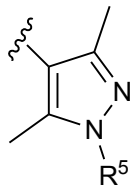
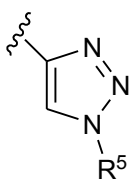


,

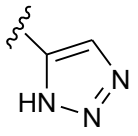
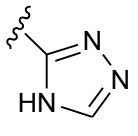
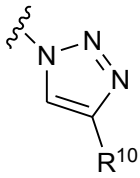


; y

cuando G^1 es CR^8, R^1 es $CONH_2$, y W es NH, entonces HY es diferente de

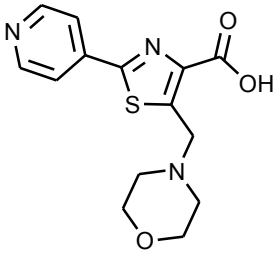
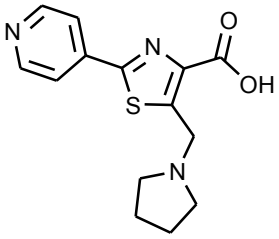




, , ,

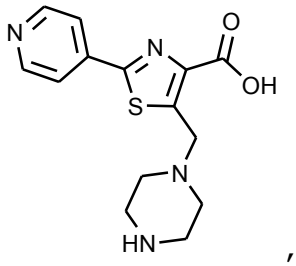




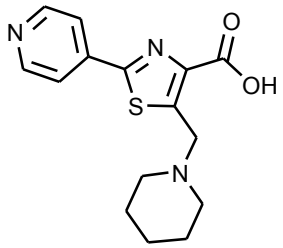
, , o ; y

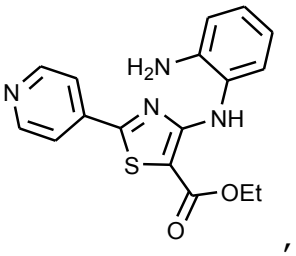
b) el compuesto es diferente de:

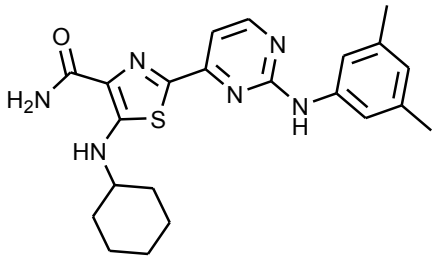



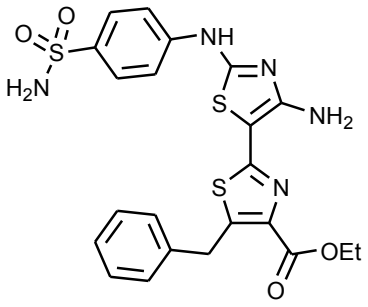
, ,



,


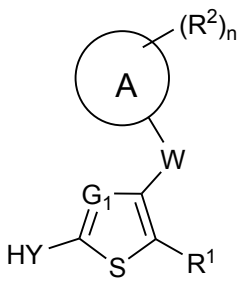
,


,


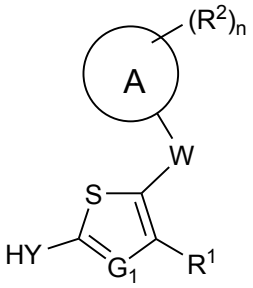
,


.

[0010] En otra realización, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA** o **IB**:



IA

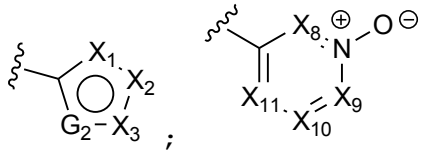


IB

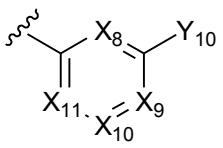
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

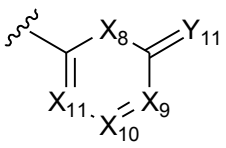
R^1 es CY, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$, $-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$, donde:

CY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



;

; 

; y 

;

Q **R** **S** **T**

donde:

G_2 es –N= , =N–, o $-N(R^{3'})$ –, donde:

cada aparición de R^3 y $R^{3'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_1, X_2, y X_3, son cada uno de ellos independientemente N, $NR^{3'}$, O, S, o CR^4, siempre que sólo uno de X_1, X_2, o X_3 pueda ser O, S, o $NR^{3'}$;

X_8, X_9, X_{10}, y X_{11} son cada uno de ellos independientemente N, o CR^4, siempre que no más de dos apariciones de X_8, X_9, X_{10}, y X_{11} sean N;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z_3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, –O–, $-N(R^{4a})-$, -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$, $-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6},

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

o donde dos apariciones adyacentes de $R^{3'}$ o R^4, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

Y_{10} es $-OR^{4'}$ o $-N(R^{4'})_2$;

Y_{11} es O o $N-R^{4'}$;

cada aparición de $R^{4'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_3 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o $-CN$;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene

1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $–Z_2–R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

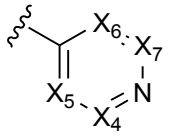
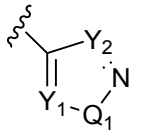
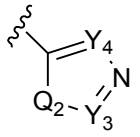
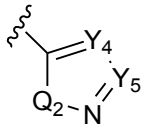
donde:

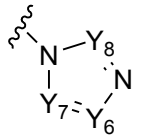
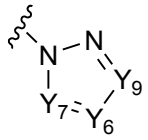
Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o -OC(O)-;

R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:


A ,

B ,

C ,

D


E , o

F ;

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 sean N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5, X_6 y X_7, Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 y Y_5 tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, o $-V_1-T_1-R^{10b}$ donde:

V_1 es $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-C(O)-$, $-NR^{11}-C(S)-$, $-NR^{11}-C(NR^{11})-$, $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$, $-NR^{11}S(O)_2-$, $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{11}-$, $-C(O)NR^{11}O-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^{11}-$;

cada aparición de R^{10a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10

miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida
por $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $S(O)_2N(R^{11})-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})SO_2-$, $-N(R^{11a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{11})-O-$o donde T_1 forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

cada aparición de R^{10b} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, o $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{10c} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido

seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R^{10a} y R^{10c} tomados juntos con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{11} es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-C(O)N(R^{11a})_2$, $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-SO_2N(R^{11a})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{11a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $C1_{-6}$, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5b})_2$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5b})_2$, o un grupo

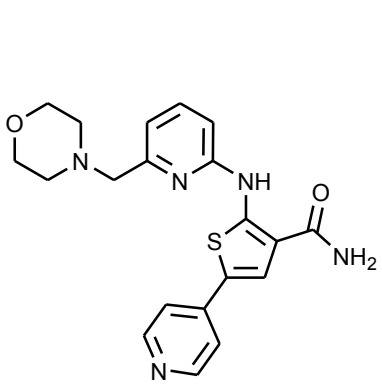
opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{5a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

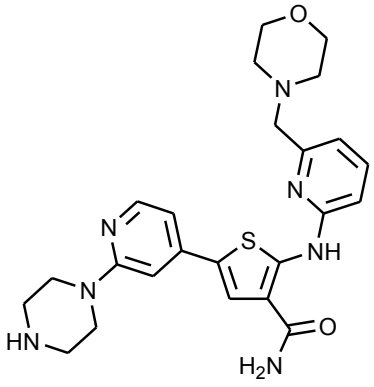
donde cada aparición de R^{5b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R5b tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

siempre que:

a) para los compuestos de fórmula IB los compuestos sean diferentes de:

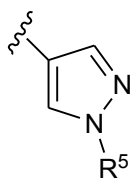


,

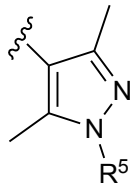


; y

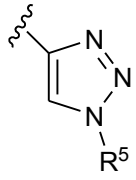
cuando G^1 es CR^8, R^1 es $CONH_2$, y W es NH, entonces HY es diferente de



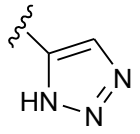
,



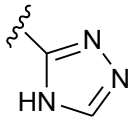
,



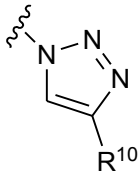
,



,

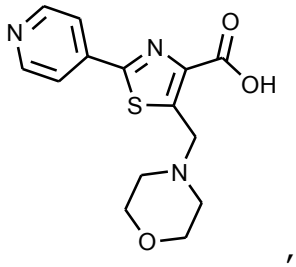
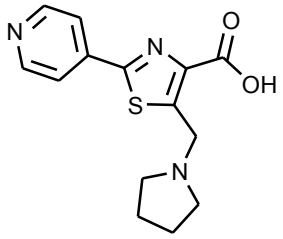
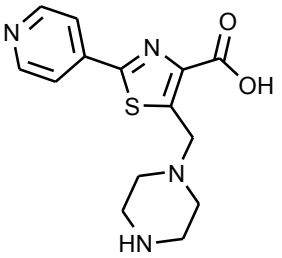
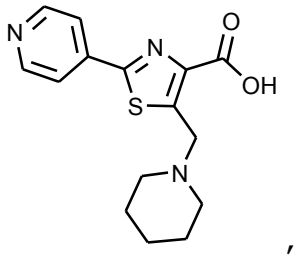
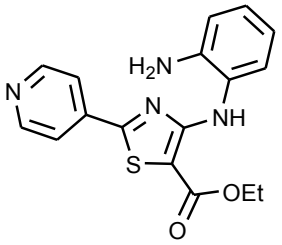
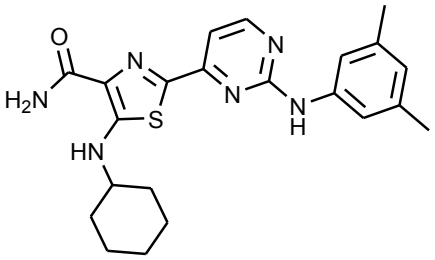
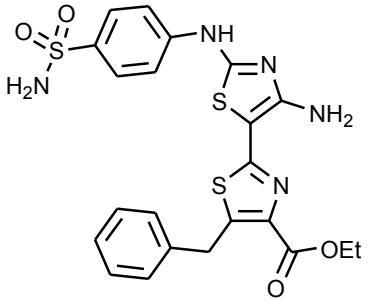


,

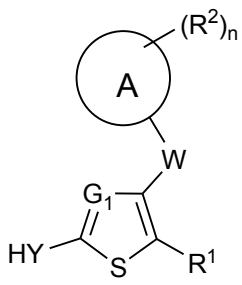


, o ; y

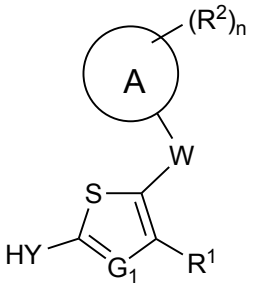
b) el compuesto es diferente de:

[0011] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA** o **IB**:



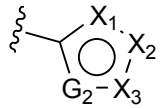
IA



IB

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^1 es CY, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$, $-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$, donde:

CY es  ; donde:

G_2 es $-N=$, $=N-$, o $-N(R^{3'})-$, donde:

cada aparición de R^3 y $R^{3'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_1, X_2, y X_3, son cada uno de ellos independientemente N, $NR^{3'}$, O, S, o CR^4, siempre que sólo uno de X_1, X_2, o X_3 pueda ser O, S, o $NR^{3'}$;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z^3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{4a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$, $-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, u $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6},

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

o donde dos apariciones adyacentes de $R^{3'}$ o R^4, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado

de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o –CN;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a

5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $-Z_2-R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

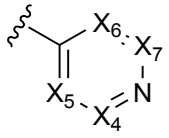
donde:

Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o $-OC(O)-$;

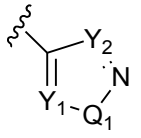
R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

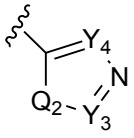
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



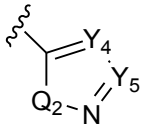
A ,



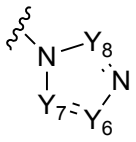
B



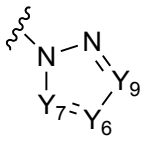
C



D



E o



F

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7

sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 sean N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5, X_6 y X_7, Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 y Y_5 tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, o $-V_1-T_1-R^{10b}$ donde:

V_1 es $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-C(O)-$, $-NR^{11}-C(S)-$, $-NR^{11}-C(NR^{11})-$, $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$, $-NR^{11}S(O)_2-$, $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{11}-$, $-C(O)NR^{11}O-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^{11}-$;

cada aparición de R^{10a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11}$

) -, $-S(O)_2N(R^{11})-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})SO_2$ -, $-N(R^{11a})C(O)O-$, $-NR^{10a}$ $C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{11})-O-$ o donde T_1 forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

cada aparición de $R10^b$ es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, o $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{10c} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R^{10a} y R^{10c} tomados juntos con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1

heteroátomo adicional independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{11} es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-C(O)N(R^{11a})_2$, $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-SO_2N(R^{11a})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{11a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $C1_{-6}$, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5b})_2$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

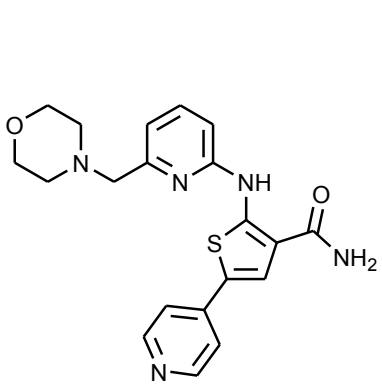
donde cada aparición de R^{5a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

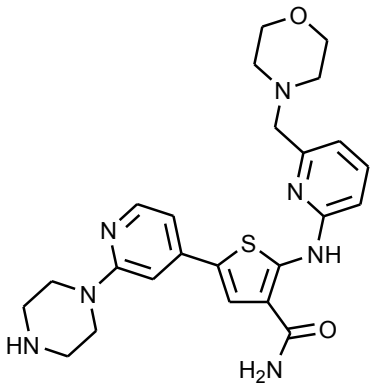
donde cada aparición de R^{5b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{5b} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

siempre que:

a) para los compuestos de fórmula IB los compuestos sean diferentes de:

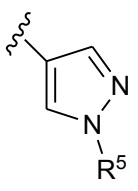
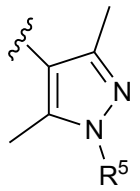
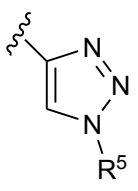


,

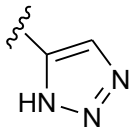
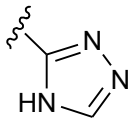
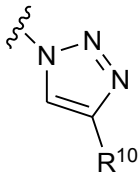


; y

cuando G^1 es CR^8, R^1 es $CONH_2$, y W es NH, entonces HY es diferente de

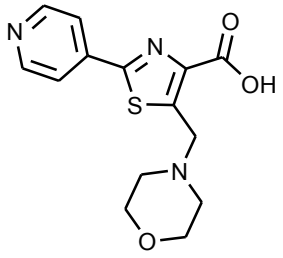
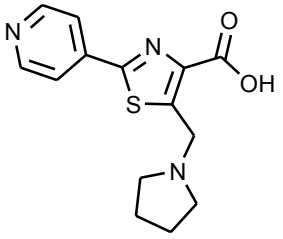
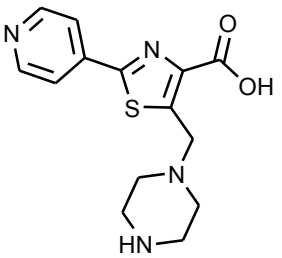




, , ,

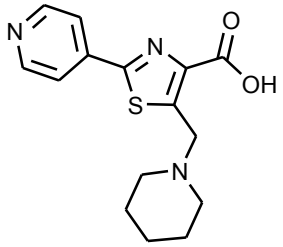
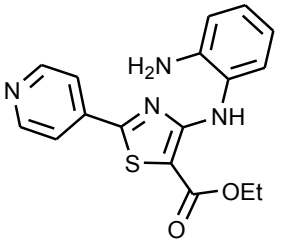
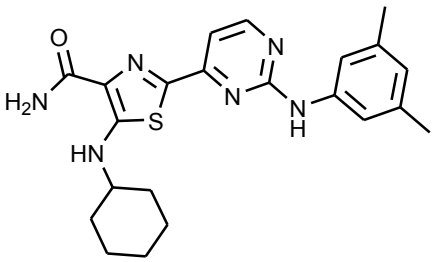




, , o ; y

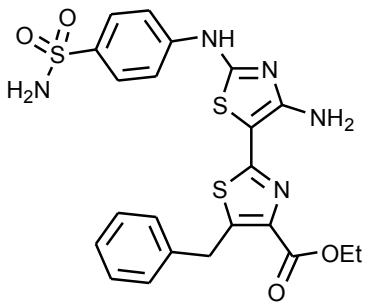
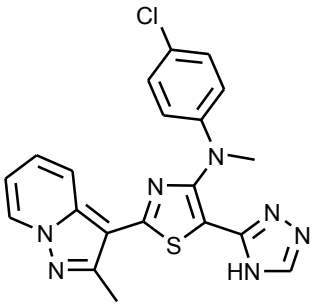
b) el compuesto es diferente de:

, , ,

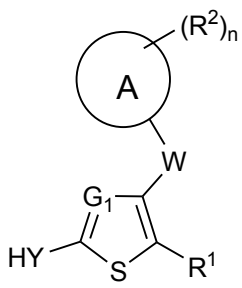




, , ,

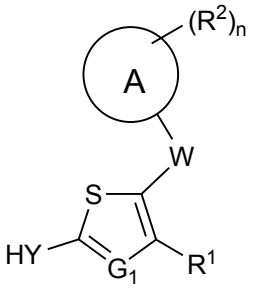



, o .

[0012] En otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA** o **IB:**



IA



IB

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^1 es $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$, $-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$;

cada aparición de R^3 es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros

opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e}$

)C(O)-, -N(R^{12e})SO_2-, -N(R^{12e})C(O)O-, -N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-, -N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-, -OC(O)-, o -C(O)N(R^{12e})-O-; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por -N(R^{13})-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{13})-, -$S(O)_2$N(R^{13})-, -OC(O)N(R^{13})-, -N(R^{13})C(O)-, -N(R^{13})SO_2-, -N(R^{13})C(O)O-, -N(R^{13})C(O)N(R^{13})-, -N(R^{13})$S(O)_2$N(R^{13})-, -OC(O)-, o -C(O)N(R^{13})-O- o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de –C(R^7)$_2$-, –C(=C(R^7)$_2$)-, -C(R^7)$_2$O-, -C(R^7)$_2$NR^{7a}-, –O-, -N(R^{7b})-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)-, -C(O)NR^{7a}-, o -N(R^{7a})C(O)-, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, -N(R^{7b})$_2$, -OR^{7a}, -SR^{7a}, halo, o –CN;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

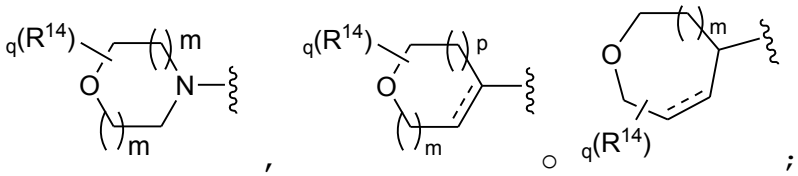
cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, -C(O)R^{7a}, -C(O)OR^{7a}, S(O)R^{7a}, o -$S(O)_2$$R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N; y

HY es  , , o ;

donde cada aparición de R^{14} es independientemente $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, donde:

cada aparición de R^{14a} como permiso de valencia y estabilidad, es independientemente flúor, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$, o dos apariciones de R^{14b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7

miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14e} es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

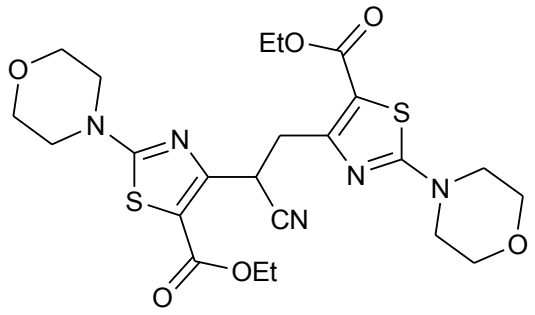
T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{14a})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14a})-$, $-S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})C(O)-$, $-N(R^{14a})SO_2-$, $-N(R^{14a})C(O)O-$, $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{14a})-O-$ o donde T_1 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

n es 0 a 6;

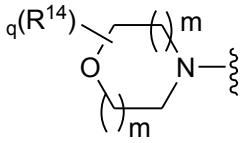
M es 1 o 2;

P es 0, 1, o 2;

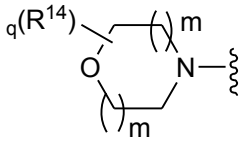
siempre que el compuesto sea diferente de:



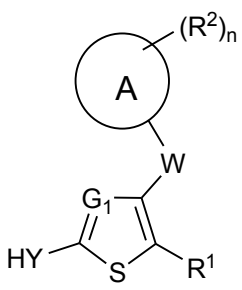
.

[0013] En algunas realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, HY es 

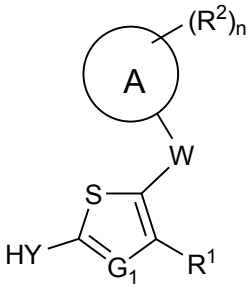
, donde ambas apariciones de m son 1.

[0014] En otras realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, HY es  , donde ambas apariciones de m son 1, y R^1 es COOH.

[0015] Incluso en otro aspecto, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA** o **IB**:



IA

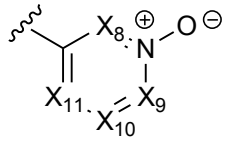


IB

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

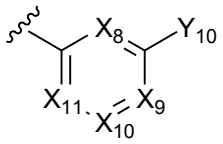
R^1 es CY, donde:

CY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



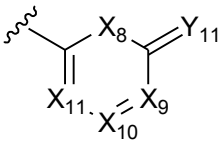
R

;



S

, o



T

.

donde:

cada aparición de R^3 es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_8, X_9, X_{10}, y X_{11} son cada uno de ellos independientemente N, o CR^4, siempre que no más de dos apariciones de X_8, X_9, X_{10}, y X_{11} sean N;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z_3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{4a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$, $-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Y_{10} es $-OR^{4'}$ o $-N(R^{4'})_2$;

Y_{11} es O o $N-R^{4'}$;

cada aparición de $R^{4'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, -

$C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o $-CN$;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido,o

cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

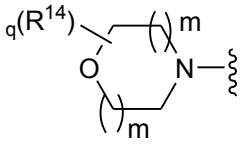
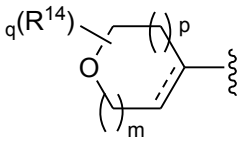
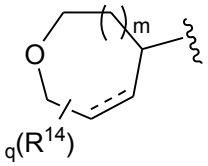
G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $–Z_2–R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

donde:

Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

HY es  ,  o  ;

donde cada aparición de R^{14} es independientemente $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, donde:

cada aparición de R^{14a} como permiso de valencia y estabilidad, es independientemente flúor, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$, o dos apariciones de R^{14b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros,

o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14e} es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida
por $-N(R^{14a})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14a})-$, $-S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})C(O)-$, $-N(R^{14a})SO_2-$, $-N(R^{14a})C(O)O-$, $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{14a})-O-$ o donde T_1 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7

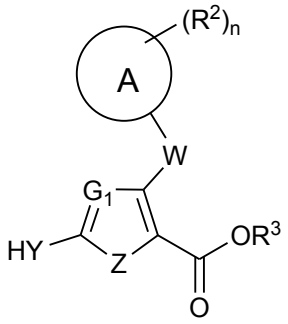
miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

n es 0 a 6;

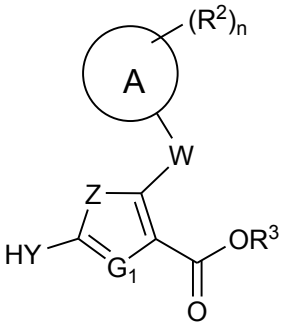
m es 1 o 2; y

p es 0, 1, o 2.

[0016] Incluso en otra realización de la invención, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula IA-i-a o IB-i-a:



IA-i-a



IB-i-a

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

Z es S o Se;

R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, o:

dos grupos R^2 adyacentes se toman juntos con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado, saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o arilo

que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$,

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{12b} tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno, $-N(R^{7b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o

azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

W se selecciona de un enlace covalente, $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7c}$, $-SR^{7a}$, o F;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

cada aparición de R^{7c} es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, R^{7b} o R^{7c} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $–Z_2–R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

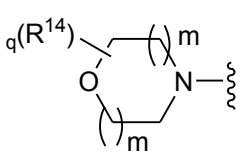
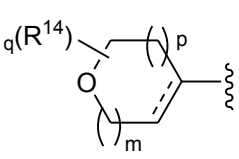
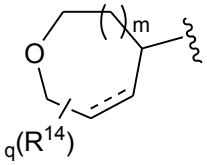
donde:

Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$,

$-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

HY es  ,  , o  ;

------ representa un enlace simple o un enlace doble;

donde cada aparición de R^{14} es independientemente $-R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, donde:

cada aparición de R^{14a} como permiso de valencia y estabilidad, es independientemente flúor, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$, o dos apariciones de R^{14b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido

seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14e} es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida

por $-N(R^{14a})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14a})-$, $-S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})C(O)-$, $-N(R^{14a})SO_2-$, $-N(R^{14a})C(O)O-$, $-NR^{14a}$

$C(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{14a})-O-$ o donde T_1 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

n es 0 a 6;

q es 0 a 4;

m es 1 o 2; y

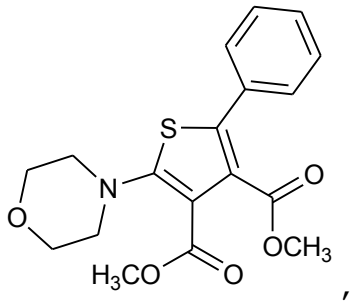
P es 0, 1, o 2;

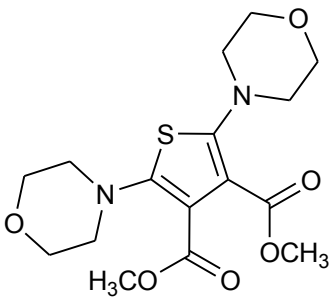
siempre que:

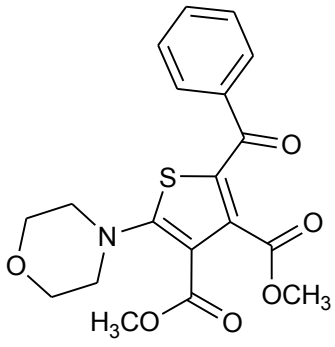
a) Cuando G_1 es C-CN, HY es morfolina no sustituida, R^1 es -C(O)OH, -C(O)OMe, o -C(O)OEt, y W es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o 3-(acetilamino)fenilo;

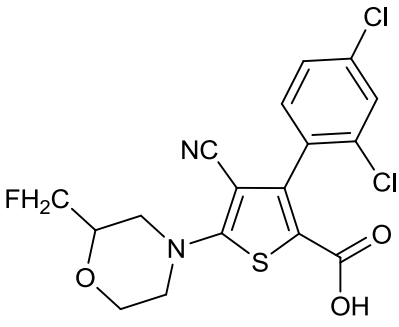
b) cuando G_1 es N, HY es morfolina no sustituida, R^1 es -C(O)OH, -C(O)OMe, o -C(O)OEt, y W es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido o 2-clorofenilo; y

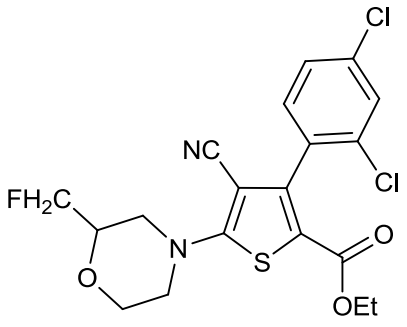
c) el compuesto es diferente de:

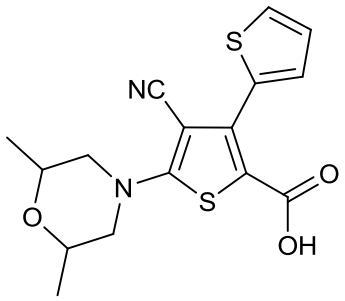


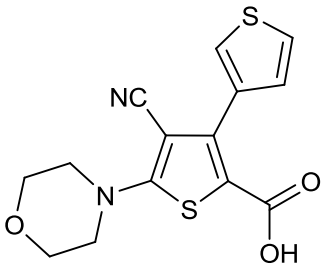
,


,




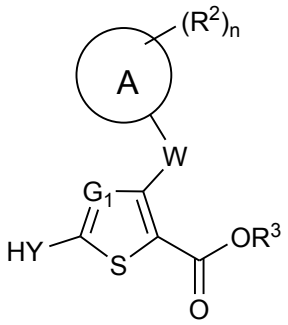
,


,


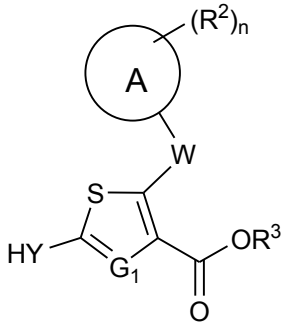
, o


.

[0017] Incluso en otra realización de la invención, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula **IA-i o IB-i:**



IA-i



IB-i

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^3 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El anillo A es un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno,

oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, o:

dos grupos R^2 adyacentes se toman juntos con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado, saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{12b} tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a

10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno, $-N(R^{7b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

W se selecciona de un enlace covalente, $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido

seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7c}$, $-SR^{7a}$, o F;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

cada aparición de R^{7c} es independientemente un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, R^{7b} o R^{7c} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a

5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

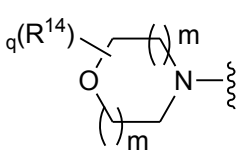
G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $–Z_2–R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

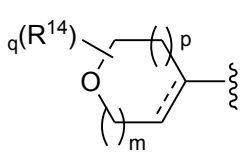
donde:

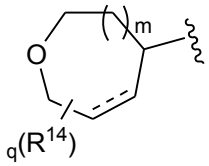
Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O–, $-N(R^{8a})-$, -S-, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

HY es 

, 

o 

;

------ representa un enlace simple o un enlace doble;

donde cada aparición de R^{14} es independientemente $–R^{14a}$ o $-T_1-R^{14d}$, donde:

cada aparición de R^{14a} como permiso de valencia y estabilidad, es independientemente flúor, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, -

$N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, o $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$, o dos apariciones de R^{14b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{14e} es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

T_1 es una cadena de alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{14a})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14a})-$, $-S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})C(O)-$, $-N(R^{14a})SO_2-$, $-N(R^{14a})C(O)O-$, $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$, $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{14a})-O-$ o donde T_1 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

n es 0 a 6;

q es 0 a 4;

m es 1 o 2; y

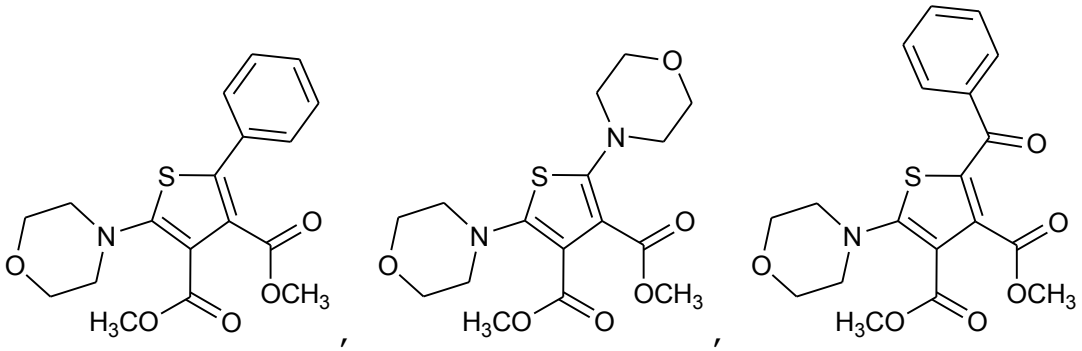
P es 0, 1, o 2;

siempre que:

a) cuando G_1 es C-CN, HY es morfolina no sustituida, R^1 es -C(O)OH, -C(O)OMe, o -C(O)OEt, y W es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o 3-(acetilamino)fenilo;

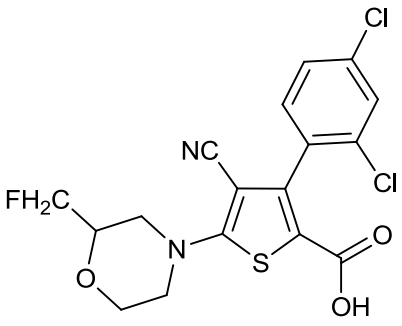
b) cuando G_1 es N, HY es morfolina no sustituida, R^1 es -C(O)OH, -C(O)OMe, o -C(O)OEt, y W es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido o 2-clorofenilo; y

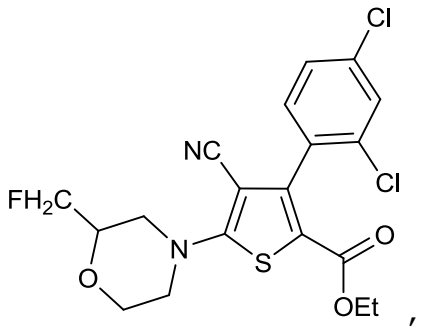
c) el compuesto es diferente de:



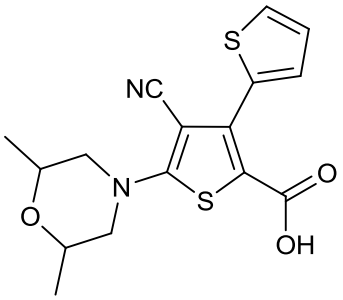
,

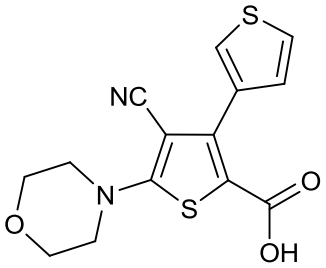
,



,


,

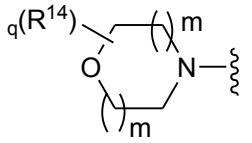


, o


.

[0018] En algunas realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, G_1 es N.

[0019] En algunas realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, G_1 es $C(R^8)$, en donde R^8 es –CN o alquinilo C_{2-4}.

[0020] En algunas realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, HY es  , donde ambas apariciones de m son 1.

[0021] En algunas realizaciones para los compuestos que se describieron directamente más arriba, R^3 es H.

Descripción detallada de la invención

[0022] *2. Compuestos y definiciones:*

[0023] Los compuestos de esta invención incluyen los que se describen en general más arriba, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies que se divulgan en la presente. Se apreciará que los subconjuntos preferidos que se describen para cada variable en la presente se pueden utilizar para cualquiera de los subconjuntos estructurales también. Tal como se utiliza en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique lo contrario.

[0024] Como se describe en la presente, los compuestos de la invención se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza intercambiablemente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", sea que esté o no precedido por el término "opcionalmente", significa que un radical hidrógeno del resto designado se reemplaza con el radical de un sustituyente específico siempre que la sustitución de por resultado un compuesto estable o químicamente factible. El término

"sustituible", cuando se utiliza con referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo es un radical hidrógeno, dicho átomo de hidrógeno puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado. A menos que se indique los contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede estar o bien en la misma o en una diferente posición. Las combinaciones de sustituyentes abarcados por esta invención son aquéllos que con preferencia dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

[0025] Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno en el cual la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80°C hasta aproximadamente +40°C, en ausencia de humedad y otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad lo suficiente como para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

[0026] La frase "uno o más sustituyentes", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a uno hasta el número máximo de sustituyentes posibles basados en el número de sitios de unión disponibles, siempre que se reúnan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química.

[0027] Tal como se utiliza en la presente, "independientemente seleccionado" significa que los mismos o diferentes valores se pueden seleccionar para múltiples instancias de una variable dada en un único compuesto.

[0028] Tal como se utiliza en la presente, "un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aromático que tiene de 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionado de

nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8 a 10 miembros parcialmente insaturado, o aromático que tiene de 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre" incluye anillos arilo y heteroarilo cicloalifáticos, heterocíclicos.

[0029] Tal como se utiliza en la presente, el término "aromático" incluye grupos arilo y heteroarilo como se describe en general a continuación y en la presente.

[0030] El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se utiliza en la presente, significa un hidrocarburo C_{1-12} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido, o un hidrocarburo C_{1-12} cíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (además se denomina en la presente "carbociclo", "cicloalifático", "cicloalquilo", o "cicloalquenilo"). Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo cíclico o ramificado, lineal opcionalmente sustituido e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, o (cicloalquil)alquenilo. A menos que se especifique lo contrario, en varias realizaciones, los grupos alifáticos tienen 1–12, 1–10, 1–8, 1–6, 1–4, 1–3, o 1-2 átomos de carbono.

[0031] El término "alquilo", utilizado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido que tiene 1–12, 1–10, 1–8, 1–6, 1–4, 1–3, o 1-2 átomos de carbono.

[0032] El término "alquenilo", utilizado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un enlace doble y tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4, o 2-3 átomos de carbono.

[0033] El término "alquinilo", utilizado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un enlace triple y tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4, o 2-3 átomos de carbono.

[0034] Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", utilizados solos o como arte de un resto más grande ser refieren a un sistema anular alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene desde 3 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono del anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono del anillo. Los grupos cicloalifático incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, o ciclooctadienilo. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico" además incluyen anillos bicíclicos fusionados o puenteados opcionalmente sustituidos que tienen 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono del anillo, donde cualquier anillo individual en el sistema bicíclico tiene 3 a 8 átomos de carbono del anillo.

[0035] El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono del anillo. Ejemplos de anillos cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

[0036] El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema anular multicíclico o monocíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y tiene aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono.

Ejemplos de anillos cicloalquenilo monocíclico incluyen ciclopentilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo.

[0037] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según pueda ser el caso, el cual está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Tal como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático donde el halógeno es flúor, que incluye grupos alifáticos perfluorinados. Ejemplos de grupos fluoroalifáticos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, y pentafluoroetilo.

[0038] El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier anillo de nitrógeno básico, o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR+ (como pirrolidinilo N-sustituido).

[0039] Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un resto más grande, por ej., "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refieren a un resto hidrocarbonado aromático C_{6-14} opcionalmente sustituido que comprende uno a tres anillos aromáticos. Con preferencia, el grupo alquilo es un grupo arilo C_{6-10}. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, o antracenilo. Los términos "arilo" y "ar-", como se utilizan en la presente, además incluyen grupos en los cuales un anillo arilo está fusionado a uno o más anillos cicloalifáticos para formar una estructura cíclica opcionalmente sustituida tal como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo. El término "arilo" se puede utilizar

intercambiablemente con los términos “grupo arilo”, “anillo arilo”, y “anillo aromático”.

[0040] Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido covalentemente a un group alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido. Con preferencia, el grupo aralquilo es arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-6}, que incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

[0041] Los términos “heteroarilo” y “heteroar-“, utilizado solos o como parte de un resto más grande, por ej., “heteroaralquilo”, o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, con preferencia, 5, 6, 9 o 10 átomos del anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones compartidos en una matriz cíclica, y que tiene, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, con preferencia mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y además puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido. Cuando un heteroarilo está sustituido mediante un grupo hidroxi, además incluye su correspondiente tautómero. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-“, tal como se utilizan en la presente, además incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o hterocicloalifático. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo,

dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, and pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. El término "heteroarilo" se puede utilizar intercambiablemente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de estos términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las porciones de alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

[0042] Tal como se utiliza en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se utilizan intercambiablemente y se refieren a un resto heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros o monocíclico de 3 a 8 miembros que está saturado o parcialmente insaturado, y tiene, además de átomos de carbono, uno o más, con preferencia uno a cuatro heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza con referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

[0043] Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de por resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de estos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo,

oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y tiamorfolinilo Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, con preferencia mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones de alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas. Además, un anillo heterocíclico además incluye grupos en los cuales el anillo heterocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo.

[0044] Tal como se utiliza en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto del anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" intenta abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no intenta incluir restos aromáticos (por ej., arilo o heteroarilo), como se define en la presente.

[0045] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un entero positivo, con preferencia de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena alquileno opcionalmente sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de metileno hidrógeno está opcionalmente reemplazado con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido y además incluyen los que se describen en la memoria descriptiva en la presente. Se apreciará que dos sustituyentes del grupo alquileno pueden tomarse juntos para formar un sistema anular. En ciertas realizaciones, dos sustituyentes pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 3 a 7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en los mismos o diferentes átomos.

[0046] Una cadena alquileno además puede estar opcionalmente interrumpida mediante un grupo funcional. Una cadena alquileno es "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna es interrumpida por el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" adecuados se describen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente.

[0047] A los fines de claridad, todos los grupos bivalentes que se describen en la presente, que incluyen, por ej., los conectores de la cadena alquileno que se describieron anteriormente, se leen de izquierda a derecha, con una lectura de izquierda a derecha correspondiente de la fórmula o estructura en la cual aparece la variable.

[0048] Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y de este modo puede estar "opcionalmente sustituido". Además de los sustituyentes que se definieron anteriormente y en la presente, los sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen y se seleccionan en general de -halo, $-NO_2$, -CN, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, -SR°, -S(O)R°, $-SO_2R°$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R°$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R°$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, -C(S)R°, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R°)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$, y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, donde R^+, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos apariciones independientes de R^+ se toman juntas con sus átomos intervinientes para formar un anillo arilo de 5 a 7

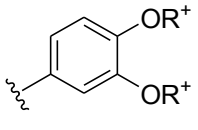
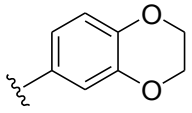
miembros, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo. Cada R° es un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido.

[0049] Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo carbicíclico o heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes y de este modo puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se define de otro modo anteriormente y en la presente, los sustituyentes en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático se seleccionan de los que se mencionaron anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen lo siguiente: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{\circ}$ $=N-NHSO_2R^{\circ}$ o $=N-R^*$ donde R° se define anteriormente, y cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0050] Además de los sustituyentes que se definieron anteriormente y en la presente, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático además incluyen y se seleccionan en general de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; donde cada R^+ se define anteriormente. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático además puede oxidarse para formar el compuesto N-hidroxi o N-óxido. Un ejemplo no limitante de este heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxidopiridilo.

[0051] Como se detalló anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente), se toman juntas con sus átomos intervinientes para formar un anillo monocíclico o bicíclico

seleccionado de cicloalifático de 3 a 13 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0052] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de forma similar en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente), se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación lo siguiente: a) dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable que se define de manera similar en la memoria descriptiva o en la reivindicaciones en la presente) que se unen al mismo átomo y se toman juntas con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^+)_2$, donde ambas apariciones de R^+ se toman juntas con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable que se define de manera similar en la memoria descriptiva o en la reivindicaciones en la presente) que se unen a diferentes átomos y se toman juntas con ambos de esos átomos para formar un anillo, por ejemplo donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^+  , estas dos apariciones de R^+ se toman juntas con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros fusionado:  . Se apreciará que una variedad de otros anillos (por ej, anillos espiro y puenteados) se pueden formar cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable que se define de manera similar en la memoria descriptiva

y en la reivindicaciones en la presente) se toman juntas con sus átomos intervinientes y que los ejemplos que se detallaron anteriormente no intentan ser limitantes.

[0053] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de $R^{3'}$ o R^4 se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación los siguientes: indolizinilo, imidazopiridilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, y pirrolizinilo.

[0054] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^7, R^{7a}, o R^{7b} se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

[0055] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación los siguientes: isoindolilo, indazolilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, isobenzofuranilo, benzoisoxazolilo, dihidroisobenzofuranilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, ftalazinilo, isocromanilo, isotiocromanilo, isoindolinilo, y benzoisotiazolilo.

[0056] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de X_4 y X_5, o X_6 y X_7; se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación los siguientes: pirazolopirimidinilo, purinilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo,

quinazolinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo-2(3H)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridinil-2(1H)-ona, 1,8-naftiridinil-2(1H)-ona, 1H-piridil[2,3-d][1,3]oxazin-2(4H)-ona, 1H-imidazo[4,5-b]piridil-2(3H)-ona, oxazolo[4,5-b]piridil-2(3H)-ona, 1,2-dihidropiridil[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona, 2H-piridil[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, 3,4-dihidropiridil[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, imidazopiridinilo, y tetrahidroquinazolinilo.

[0057] Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 e Y_5 se toman juntas con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación los siguientes: indolilo, indazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 4H-tieno[3,2-b]pirrolilo, 5H-furo[2,3-b]pirrolilo, 5H-tieno[2,3-b]pirrolilo, pirrolo[3,4-b]pirrolilo, pirrolo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,3-b]pirrolilo, dihidropirrolo[3,2-b]pirrolilo, dihidropirrolo[2,3-b]pirrolilo, 5H-pirrolo[3,2-d]oxazol, 5H-pirrolo[3,2-d]tiazol, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopirimidinilo y pirazolopiridinilo.

[0058] A menos que se establezca lo contrario, las estructuras que se describen en la presente incluyen todas las formas isoméricas (por ej., enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico; isómeros de enlace doble (Z) y (E); e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se establezca lo contrario, las estructuras que se describen en la

presente además incluyen los compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras donde hay un reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o un reemplazo de un carbono por un carbono ^{13}C- o ^{14}C-enriquecido están dentro del alcance de esta invención. Estos compuestos son útiles, como ejemplo no limitante, en forma de herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

[0059] Se debe entender que, cuando un compuesto divulgado tiene al menos un centro quiral, la presente invención abarca un enantiómero del inhibidor libre del correspondiente isómero óptico, la mezcla racémica del inhibidor y las mezclas enriquecidas en un enantiómero relacionado con su correspondiente isómero óptico. Cuando una mezcla está enriquecida en un enantiómero con relación a sus isómeros ópticos, la mezcla contiene, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos 50%, 75%, 90%, 95% 99% o 99,5%.

[0060] Los enantiómeros de la presente invención pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gaseosa-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gaseosa-líquida o líquida en un ambiente quiral; por ejemplo sobre un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación que se describió anteriormente, se requiere otro paso para liberar la forma enantiomérica deseada.

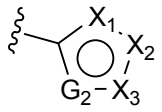
En forma alternative, los enantiómeros específicos pueden ser sintetizados por síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

[0061] Cuando un compuesto divulgado tiene al menos dos centros quirales, la presente invencióin abarca un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las cuales un diastereómero está enriquecido con relación a los otros diastereómeros y mezclas de pares diastereoméricos en los cuales un par diastereomérico está enriquecido con relación a los otros pares diastereoméricos. Cuando una mezcla está enriquecida en un diastereómero o par diastereomérico con relación a los otros diastereómeros o pares diastereoméricos, la mezcla está enriquecida con el diastereómero o par diastereoméricos descripto o referenciado con relación a otros diastereómeros o pares diastereoméricos para el compuesto, por ejemplo, por un exceso molar de al menos 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99.5%.

[0062] Los pares diastereoméricos pueden separarse mediante métodos conocidos por los expertos en al técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada para pueden separarse como se describió anteriormente. Los procedimientos específicos para separar por cromatografía los pares diastereoméricos de los precursores que se utilizan en la preparación de los compuestos que se divulgan en la presente se proporcionan en los ejemplos en la presente.

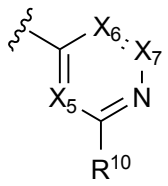
[0063] *3. Descripción de ejemplos de compuestos:*

[0064] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**, CY es:

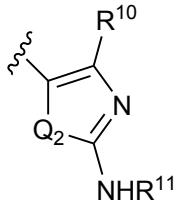


[0065] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**,, X_1 es N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_2 y X_3 son CH. En ciertas realizaciones, X_1 y X_2 son N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_3 es CH. En ciertas realizaciones, X_3 es N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_1 y X_2 son CH. En ciertas realizaciones, X_1 es N, X_2 es CH, X_3 es $-N(R^{3'})-$ y G_2 es =N-.

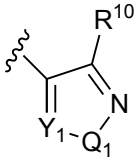
[0066] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**, HY se selecciona de:



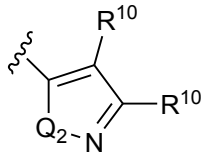
H,



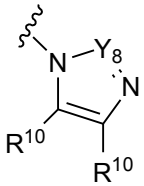
J,



K,



L, o



M;

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7 sean N;

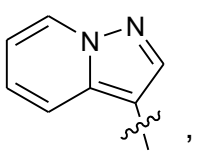
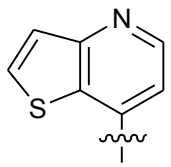
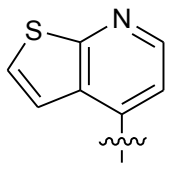
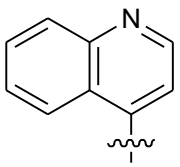
cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1 e Y_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N;

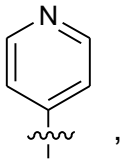
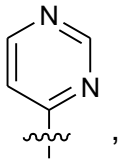
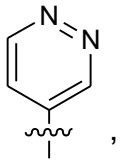
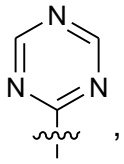
o donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7, o Y_1 y Q_1, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo

de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

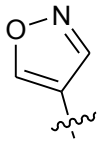
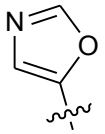
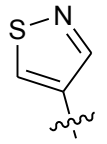
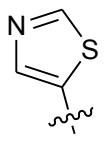
[0067] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**, HY se selecciona de:

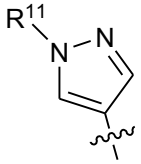
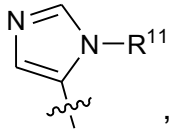
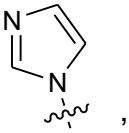
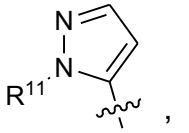
i **ii** **iii** **iv**

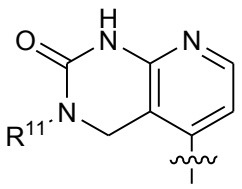
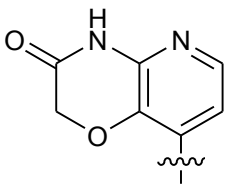
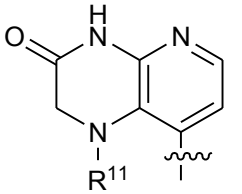
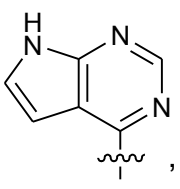
v **vi** **vii** **viii**

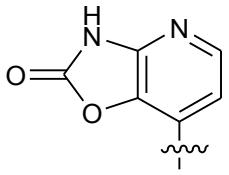
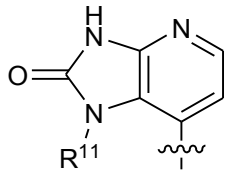
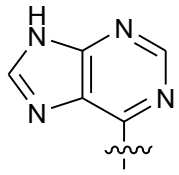
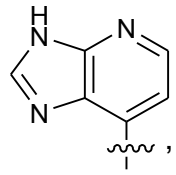
ix **x** **xi** **xii**

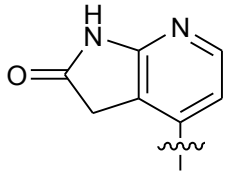
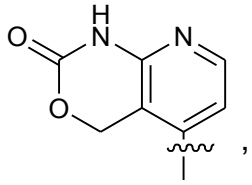
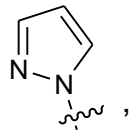
xiii **xiv** **xv** **xvi**

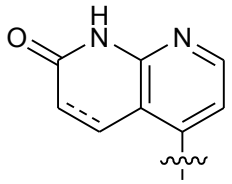
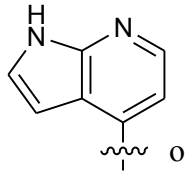
xvii **xviii** **xix** **xx**

xxi **xxii** **xxiii** **xxiv**

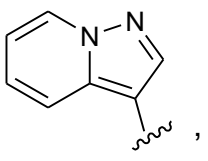
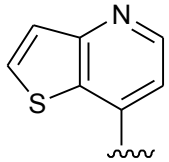
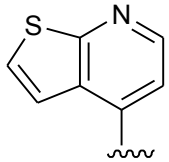
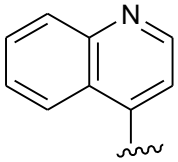
xxv **xxvi** **xxvii**

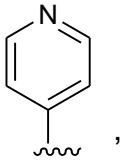
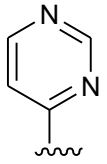
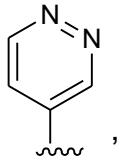
xxviii **xxix**

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{10}, y ------ en **xviii** representa un enlace simple o un enlace doble.

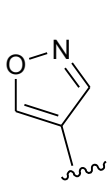
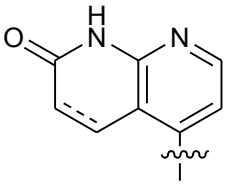
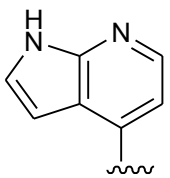
[0068] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**, HY se selecciona de:

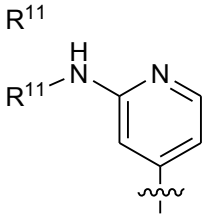
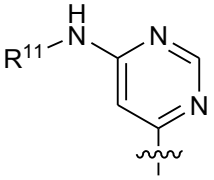
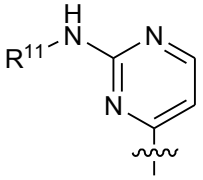
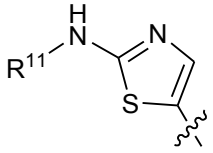
i **ii** **iii** **iv**

v **vi** **vii**


, 
, 
,

ix **xxviii** **xxix;**


, 
, 
, 
;

xxx **xxxi** **xxxii** **xxxiii**

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{10}, y ------ en **xviii** representa un enlace simple o un enlace doble.

[0069] Incluso en ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **o IB** o **IB-a**, G_1 es $C(R^8)$. En otras realizaciones, G_1 es CH.

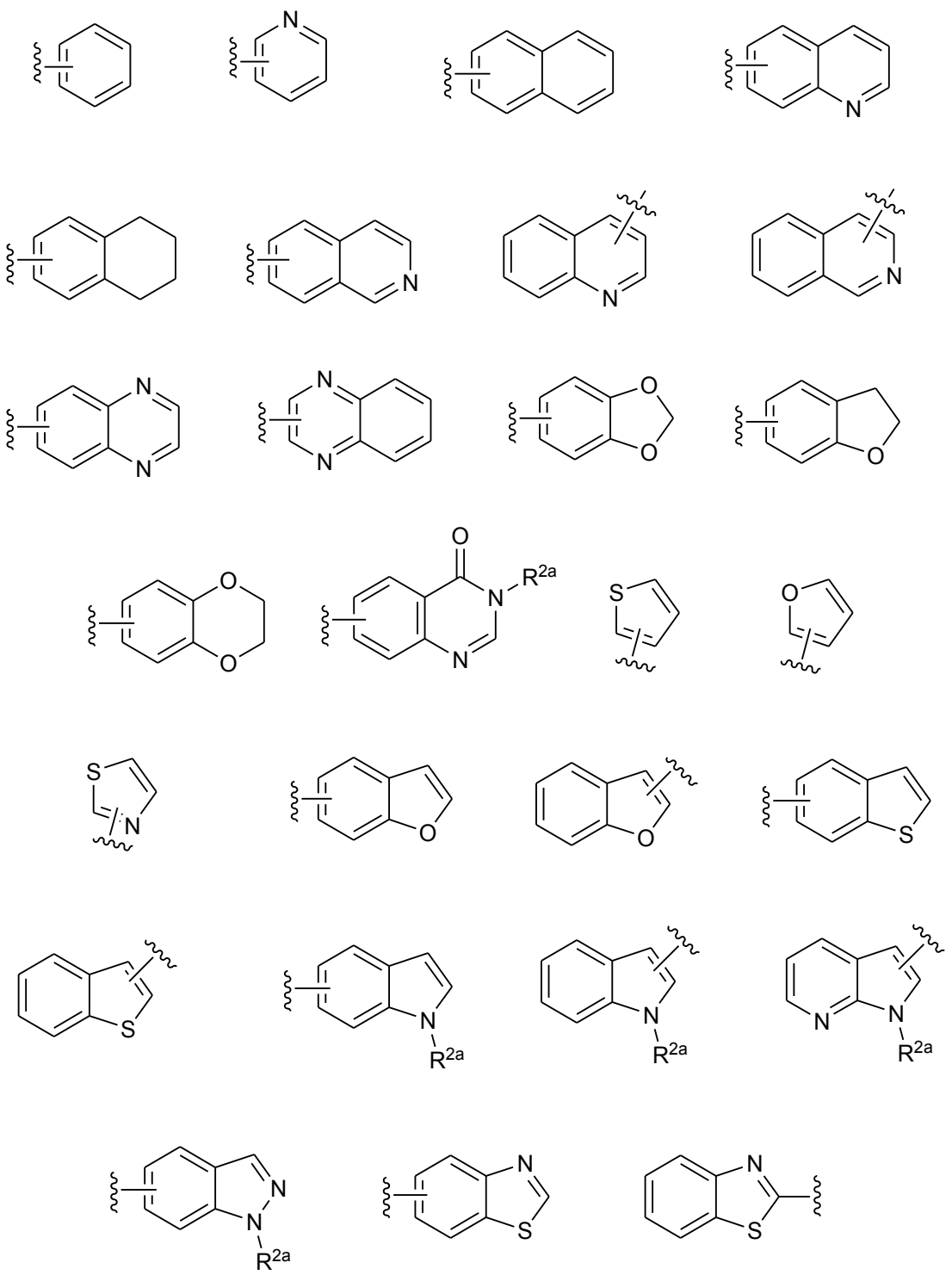
[0070] Incluso en otras realizaciones, G_1 es N.

[0071] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**,, W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o –CN; y donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

[0072] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**,, W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-CH_2-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0073] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**,, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

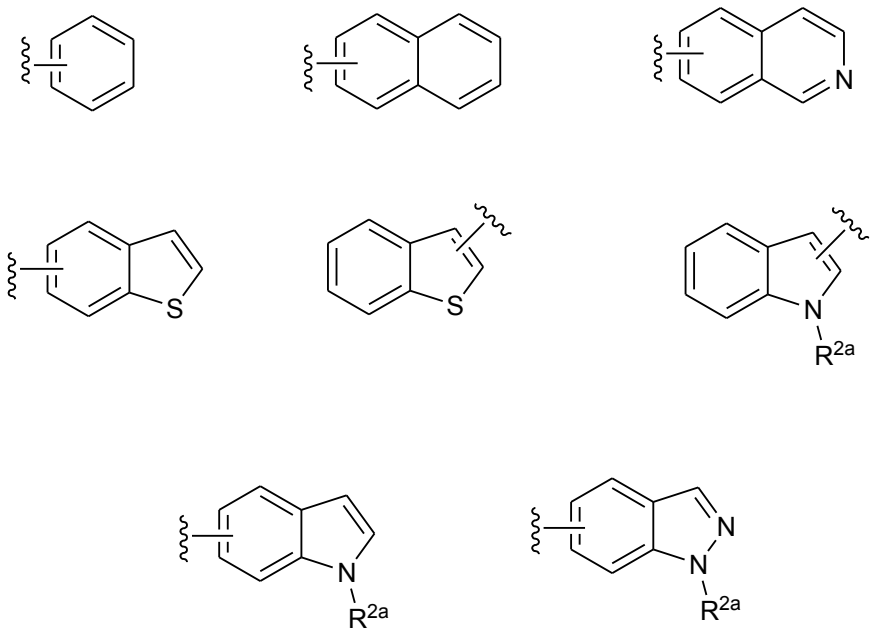
[0074] En otras realizaciones, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4 – 10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0075] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

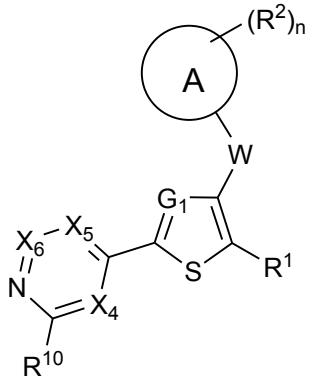
[0076] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O) alquilo C_{1-3}, -NHC(O) NH-alquilo C_{1-3}, $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[0077] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[0078] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA**, **IA-a**, **IB** o **IB-a**,, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3} , $-OC_{1-3}$ alquilo, $–OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H;

[0079] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[0080] Incluso en otras realizaciones, se provee un compuesto que tiene la estructura de fórmula II:



II

donde:

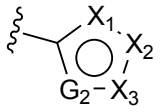
X_4, X_5 y X_6 son cada uno de ellos independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5 y X_6 sean N;

o dos grupos adyacentes seleccionados de R^{10}, X_4, X_5, y X_6, tomados juntos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,; arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0081] En algunas realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, uno de X^4, X^5, o X^6 es N.

[0082] Incluso en otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, todos de X^4, X^5, o X^6 son CR^{10}.

[0083] En otras realizaciones, para los compuestos de fórmula II, cada aparición de R^{10} se selecciona independientemente de –CN, $-OR^{10a}$, $-N(R^{11})_2$, alquilo C_{1-4}, $-N(R^{11})COR^{10a}$, o donde dos apariciones de R^{10} tomadas juntas con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 5 o 6 miembros fusionado, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde los anillos heterociclilo y heteroarilo tienen 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0084] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, CY es 

.

[0085] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, X_1 es N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_2 y X_3 son CH.

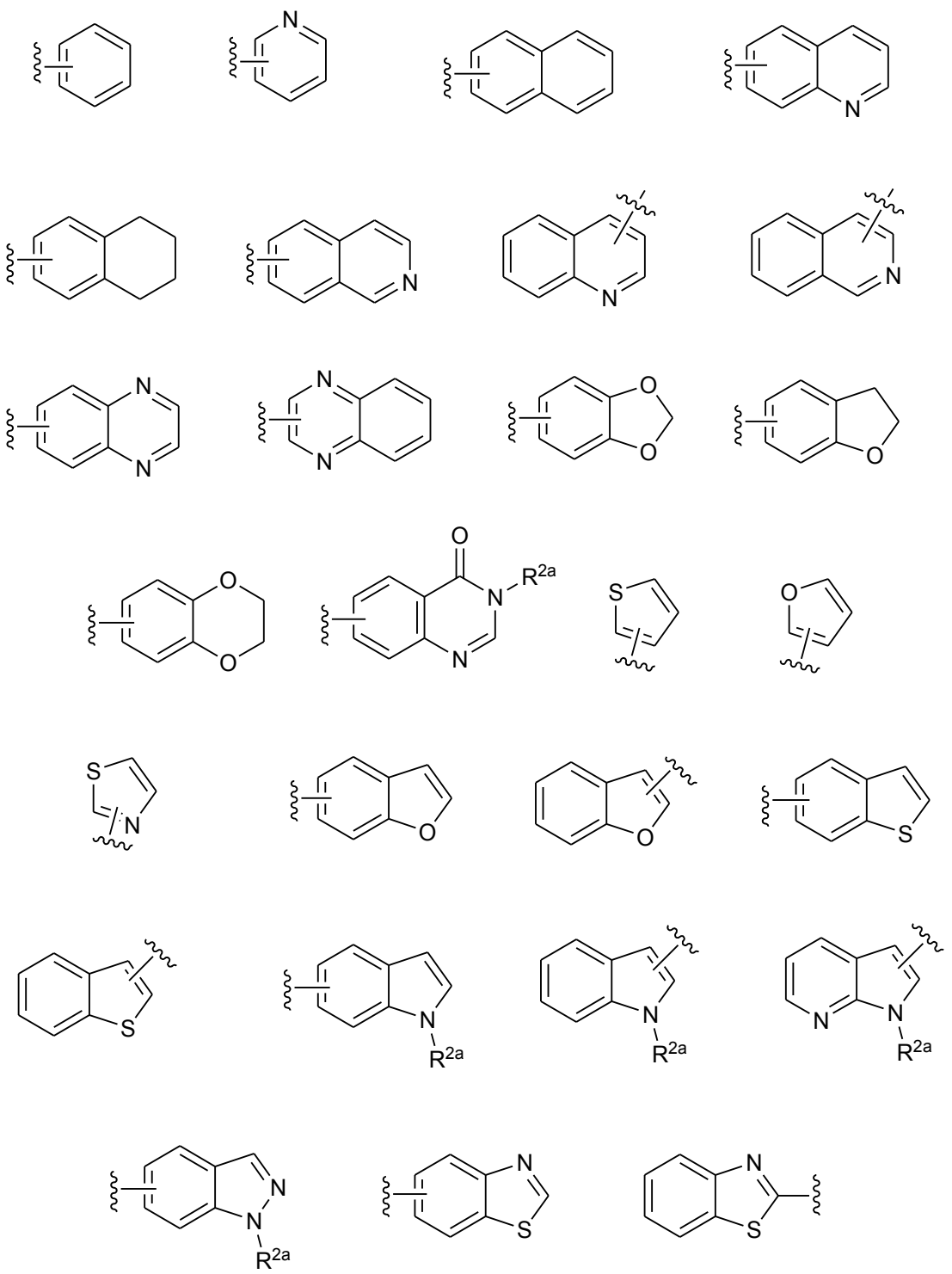
[0086] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, X_1 y X_2 son N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_3 es CH.

[0087] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, X_3 es N, G_2 es $-N(R^{3'})-$, y X_1 y X_2 son CH.

[0088] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, X1 es N, X_2 es CH, X_3 es $-N(R^{3'})-$, y G_2 es =N-.

[0089] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula **II**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

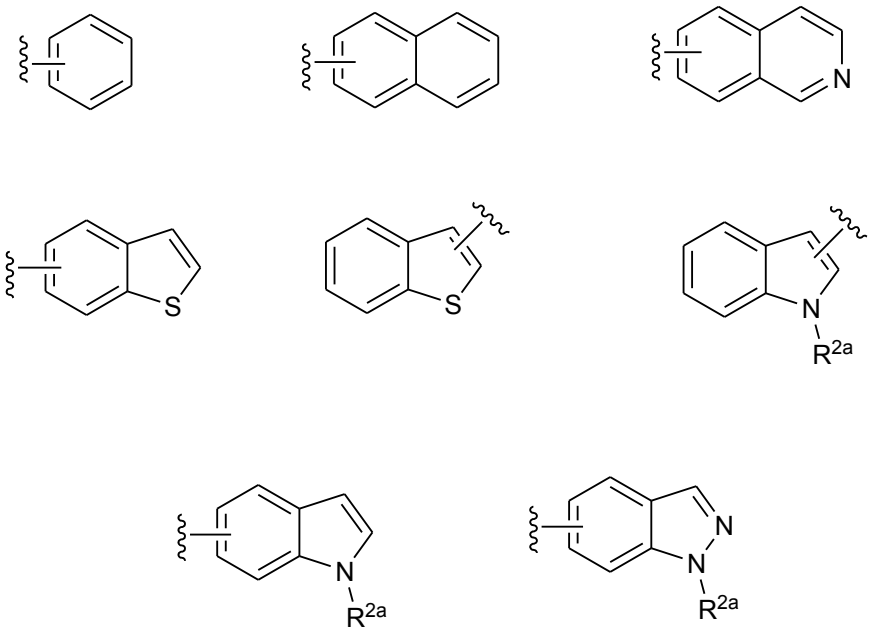
En otras realizaciones, para los compuestos de la fórmula **II**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **II**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[0094] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II**, el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 apariciones independientes de halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, -NHC(O)C_{1-3} alquilo, -$NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, -$NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[0095] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[0096] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula II, W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o –CN; y

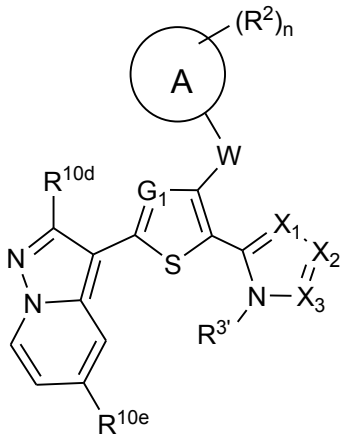
donde cada aparición de R^{7e} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de las apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0097] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula II, W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-CH_2-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0098] Incluso en otras realizaciones, se provee un compuesto que tiene la estructura de fórmula III:



III

donde R^{10d} es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, y R^{10e} es R^{10}.

[0099] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, R^{10e} es $-T_1-R^{10b}$, o hidrógeno.

[00100] Incluso en otras realizaciones, para los compuestos de formula III, R^{10e} es hidrógeno, $-CH_2N(R^{11})_2$, o $-CH_2N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})_2$, donde R^{11} es $--C(O)R^{11a}$, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00101] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, R^{11} es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, el grupo alifático C_{1-6} además se define como $-(CH_2)_xR^{11b}$ o $-(CH_2)_xN(R^{11b})_2$, $-(CH_2)_xN(R^{11b})C(O)R^{11b}$, o $-(CH_2)_xN(R^{11b})C(O)OR^{11b}$, donde R^{11b} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10

miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y x es 1 a 3.

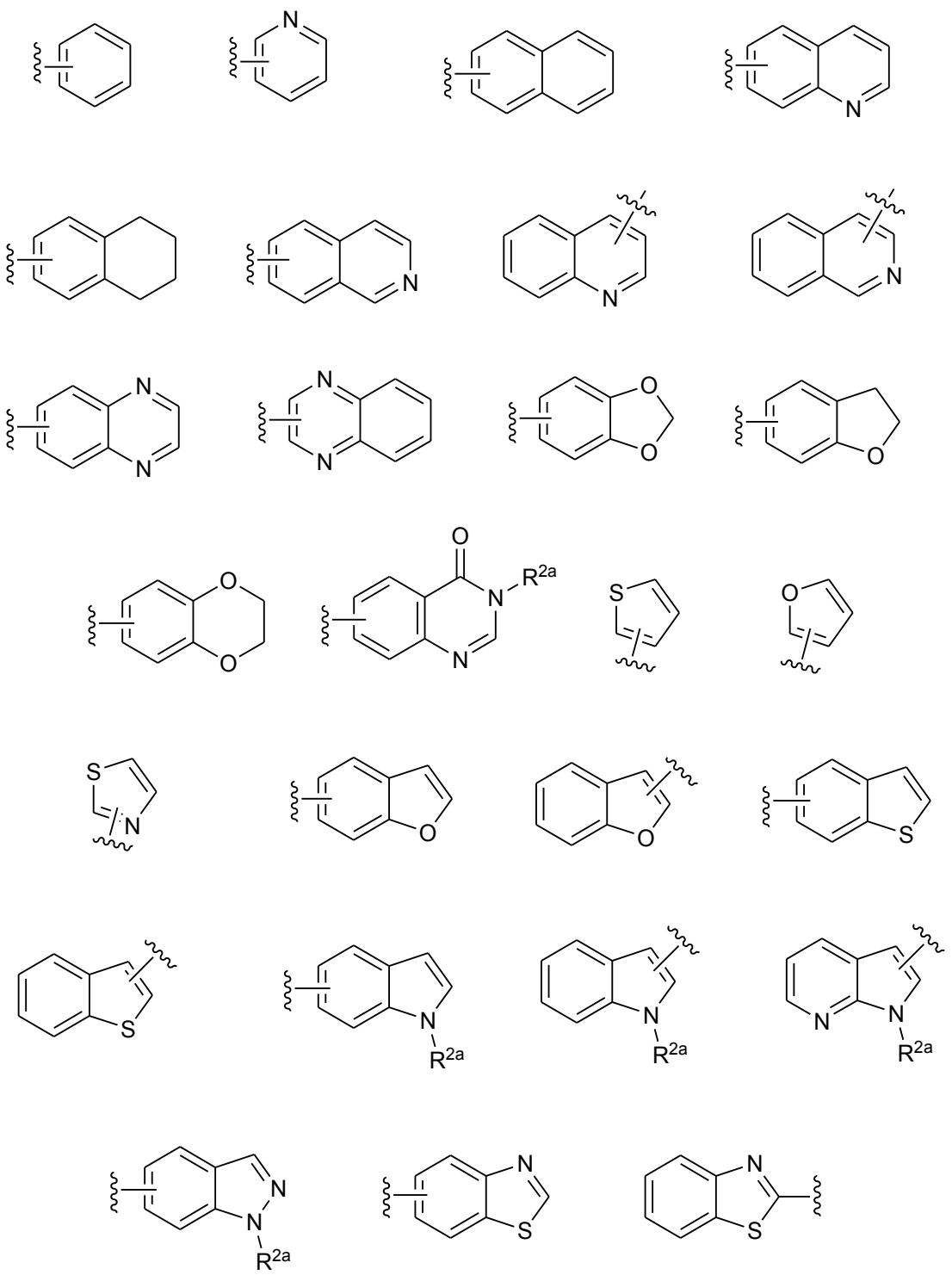
[00102] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, X_1 es N, y X_2 y X_3 son CH.

[00103] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, X_1 y X_2 son N, y X_3 es CH.

[00104] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, X_3 es N, y X_1 y X_2 son CH.

[00105] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

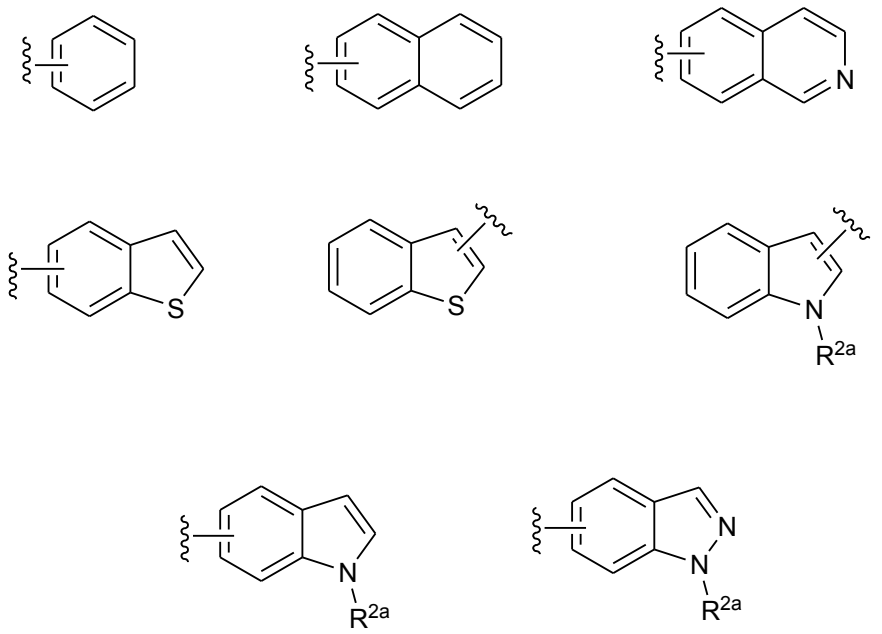
[00106] En otras realizaciones, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00107] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **III**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00108] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00109] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00110] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula general **III**, el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 apariciones independientes de halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, -NHC(O)C_{1-3} alquilo, -$NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, -$NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00111] En algunas otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00112] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, W es -$C(R^7)_2$-, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, -$N(R^{7b})_2$, -OR^{7a}, -SR^{7a}, halo, o –CN; y

donde cada aparición de R^{7e} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

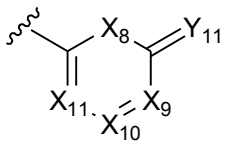
cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00113] En algunas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula III, W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-CH_2-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

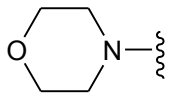
[00114] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA-a**, **IB-a**, **IA**, **IB**, **II o III**, CY es:



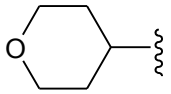
.

[00115] En ciertas realizaciones para los compuestos de fórmula general IA-a, IB-a,IA, IB, II o III, X_8 y X_{11} son N, X_9 y X_{10} son CR^4, y Y_{11} es O.

[00116] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA-a**, **IB-a**, **IA**, **IB**, **II o III**, HY se selecciona de:



; y



;

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{14}.

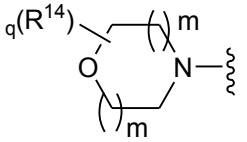
[00117] Incluso en otras realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IA-a**, **IB-a**, **IA**, **IB**, **II o III**, G_1 es N.

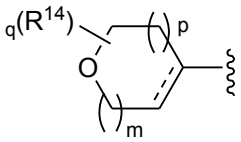
[00118] Incluso en otras realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IA-a**, **IB-a**, **IA**, **IB**, **II o III**, R^1 es -C(O)OH.

[00119] En ciertas otras realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, R^3 es H. En ciertas otras realizaciones, R^3 es alifático C_{1-6}. En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-4}. En ciertas realizaciones, R^3 es metilo o etilo.

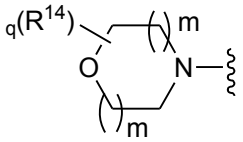
[00120] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**,**IB-i-a**, **IA-i** o **IB-i**, G_1 es N. En ciertas otras realizaciones, G1 es $C(R^8)$. En ciertas realizaciones, G_1 es $C(R^8)$ y R^8 es –CN, halógeno, o alifático C_{1-6}. En ciertas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, o alquinilo C_{2-4}. En ciertas realizaciones, R^8 es –CN o alquinilo C_{2-4}.

[00121] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, HY se selecciona de:

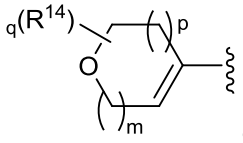


o


.

[00122] En ciertas realizaciones, HY es 

donde cada aparición de m es 1 y q es 0 o 1. En ciertas realizaciones, q es 0.

[00123] En ciertas realizaciones, HY es 

donde m y p son 1 y q es 0 o 1. En ciertas realizaciones, q es 0.

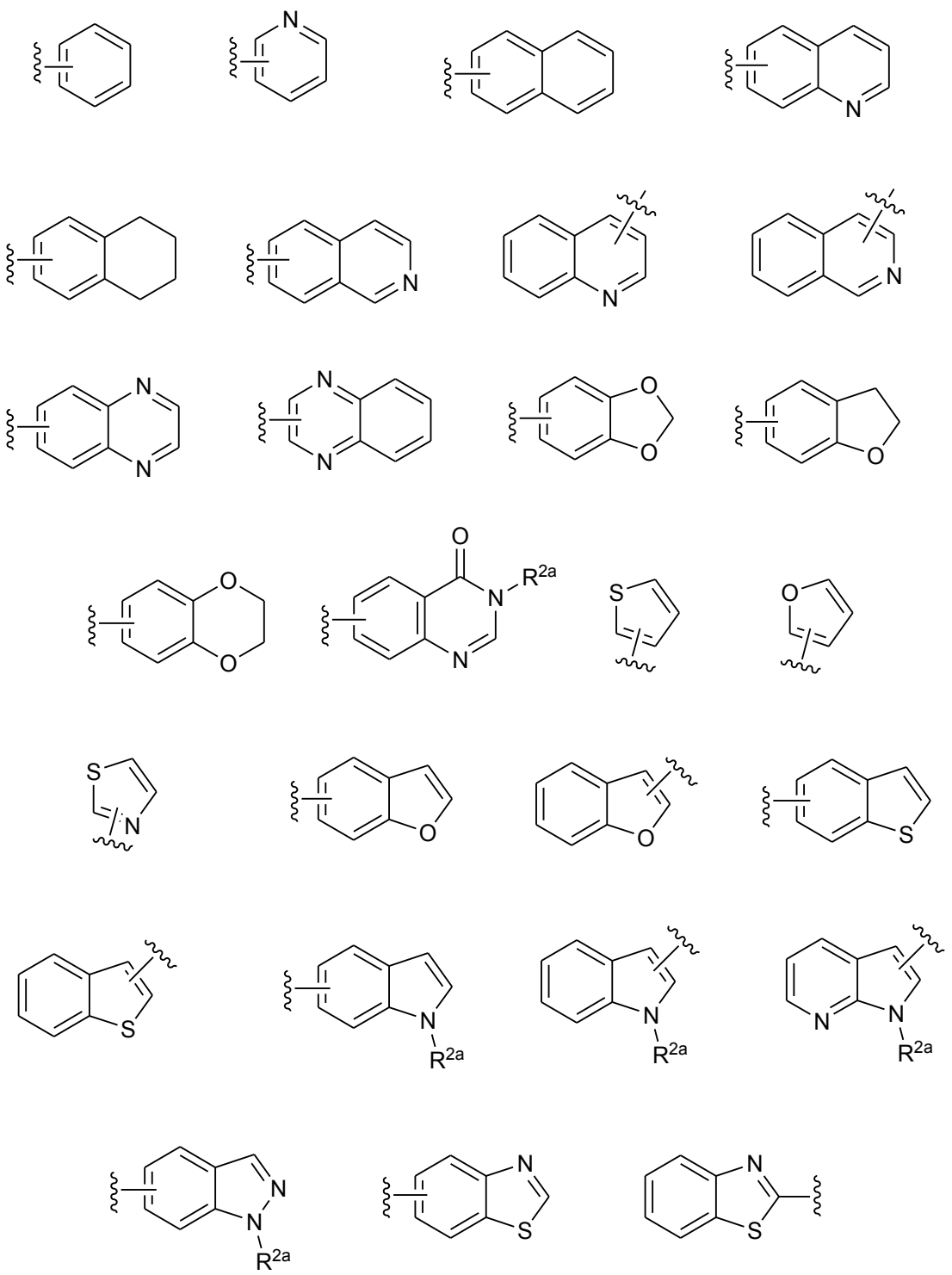
[00124] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i** o **IB-i**, W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, o F; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00125] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i** o **IB-i**, W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ o $-CH_2-$, donde cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00126] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i** o **IB-i**, W es un enlace covalente.

[00127] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i** o **IB-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

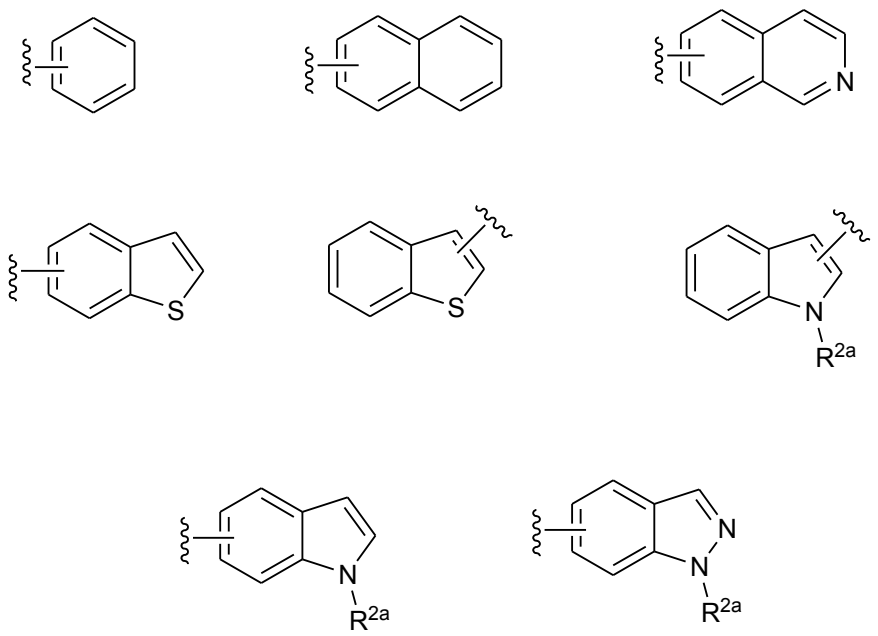
[00128] En otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00129] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, , , el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00130] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00131] En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00132] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00133] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; n es 0 a 3, y W es $–C(H)(N(R^{7b})_2)-$ o $-CH_2-$, donde cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; n es 0 a 3, y W es $–CH_2-$.

[00134] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00135] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, o $-T_2-R^{12d}$, T_2 es una cadena alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, , R^{12d} es $-N(R^{7b})_2$, y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

[00136] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, o $-OC_{1-3}$ haloalquilo; y n es 0 a 3. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, -CN, $-OCH_3$, o $-OCF_3$; y n e 0 a 3.

[00137] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

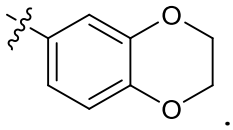
[00138] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno o $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ y cada aparición de R^{7b} es

independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 2.

[00139] En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 1, y R^2 está en la posición para. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones para y meta. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones orto y meta, y para con respecto uno con otro.

[00140] En ciertas realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(dimetilaminometil)fenilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo.

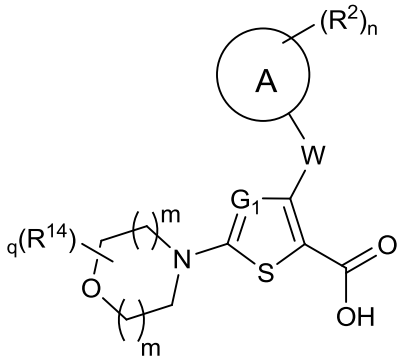
[00141] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un grupo 2-naftilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es



.

[00142] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IA-i-a**, **IB-i-a**, **IA-i o IB-i**, el anillo A es un cicloalifático de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros N-enlazados. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3}.

[00143] Incluso en otras realizaciones, se provee un compuesto que tiene la estructura de fórmula II-i:



II-i

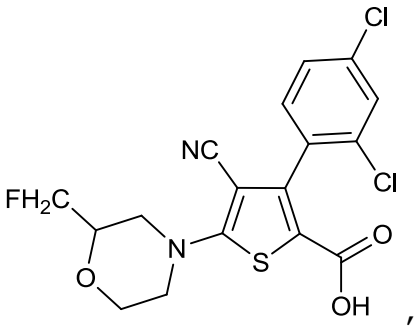
donde el anillo A, G_1, W, R^2, n, m, q, y R^{14} son como se definen para los compuestos que se describen en forma general más arriba en subconjuntos en la presente.

[00144] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general II-i:

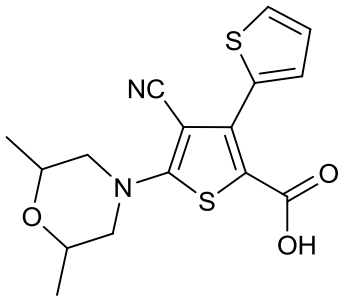
a) cuando G_1 es C-CN, HY es morfolina no sustituida, R^1 es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o 3-(acetilamino)fenilo;

b) cuando G_1 es N, HY es morfolina no sustituida, y W es un enlace covalente, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido o 2-clorofenilo; y

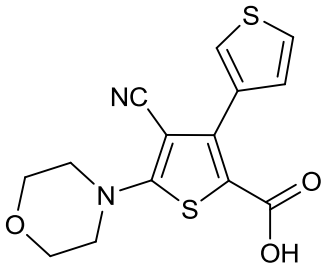
c) el compuesto es diferente de:



,



, o



.

[00145] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**,, W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, o F; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

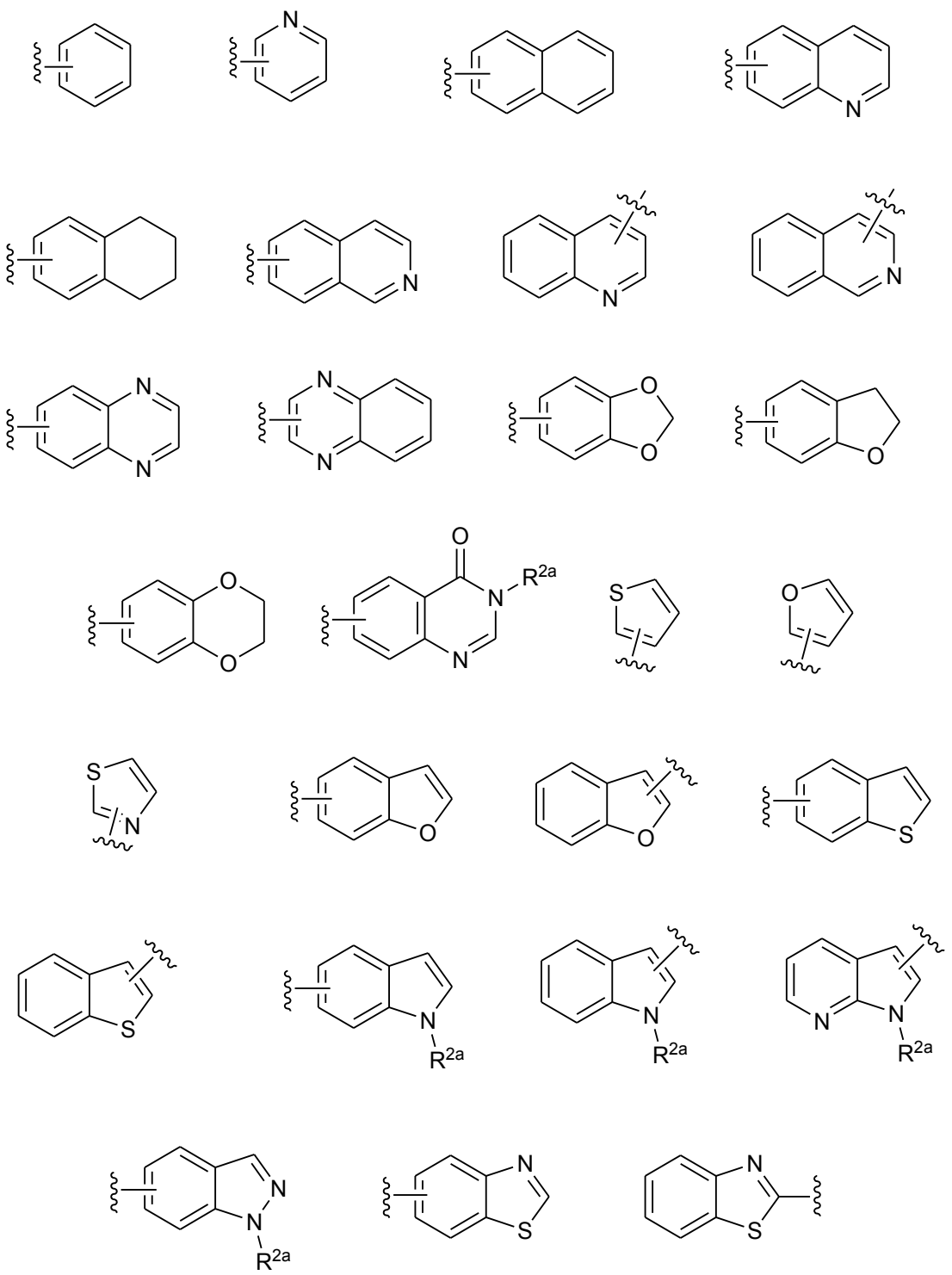
[00146] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ o $-CH_2-$, donde cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00147] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **II-i**, W es un enlace covalente.

[00148] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

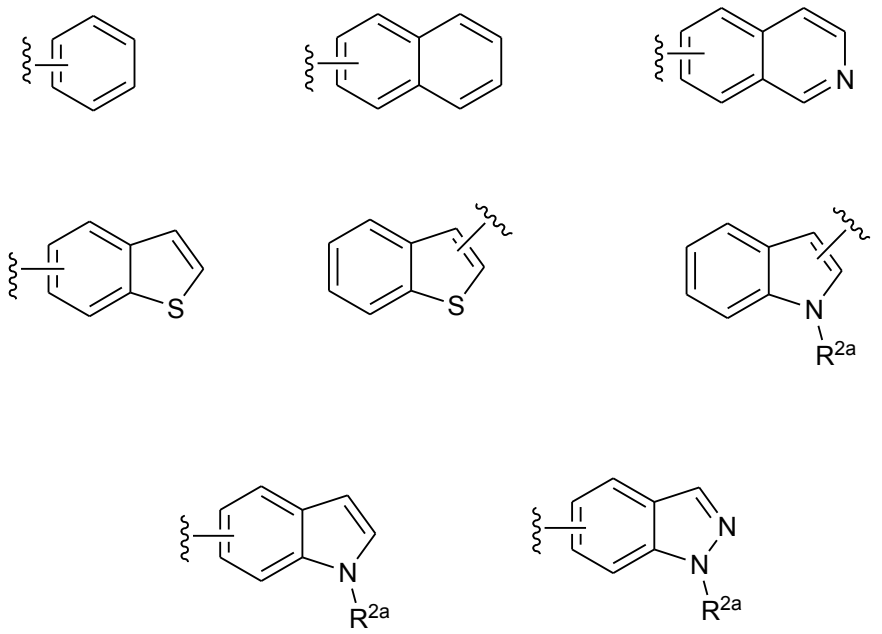
[00149] En otras realizaciones, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00150] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **II-i**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00151] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$ alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00152] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00153] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; n es 0 a 3, y W es $–C(H)(N(R^{7b})_2)-$ o $-CH_2-$, donde cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; n es 0 a 3, y W es $–CH_2-$.

[00154] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general II-i, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo $C_{1-3,}$ -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $–OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H;

[00155] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general II-i, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2

es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, o $-T_2-R^{12d}$, T_2 es una cadena alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, , R^{12d} es $-N(R^{7b})_2$, y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

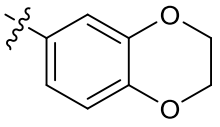
[00156] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, o $-OC_{1-3}$ haloalquilo; y n es 0 a 3. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, -CN, $-OCH_3$, o $-OCF_3$; y n e 0 a 3.

[00157] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00158] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno o $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 2.

[00159] En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 1, y R^2 está en la posición para. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones para y meta. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones orto y meta, y para con respecto uno con otro.

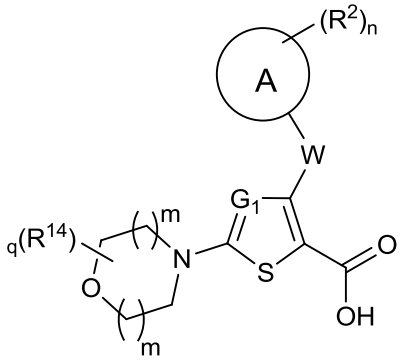
[00160] En ciertas realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(dimetilaminometil)fenilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo.

[00161] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **II-i**, el anillo A es un grupo 2-naftilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es  .

[00162] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, el anillo A es un cicloalifático de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros N-enlazados. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3}.

[00163] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **II-i**, cada aparición de m es 1 y q es 0.

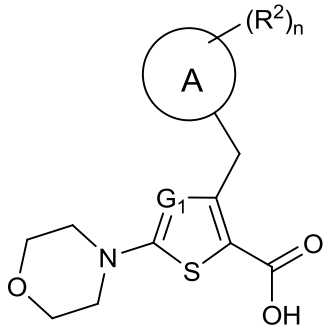
[00164] En otras realizaciones más, se provee un compuesto que presenta la estructura de la fórmula **II-i**:



II-i

[00165] donde G_1 es N o $-CR^8$, y R^8 es $-CN$; el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, $-O$-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, $-NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o $-C(O)H$; y n es 0 a 3; y W es $-C(R^7)_2-$ o >=O, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, $-OR^{7a}$, $-N(R^{7b})_2$ o F; y donde cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$ o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, consideradas junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido.

[00166] Incluso en otras realizaciones, se provee un compuesto que tiene la estructura de fórmula III-i:

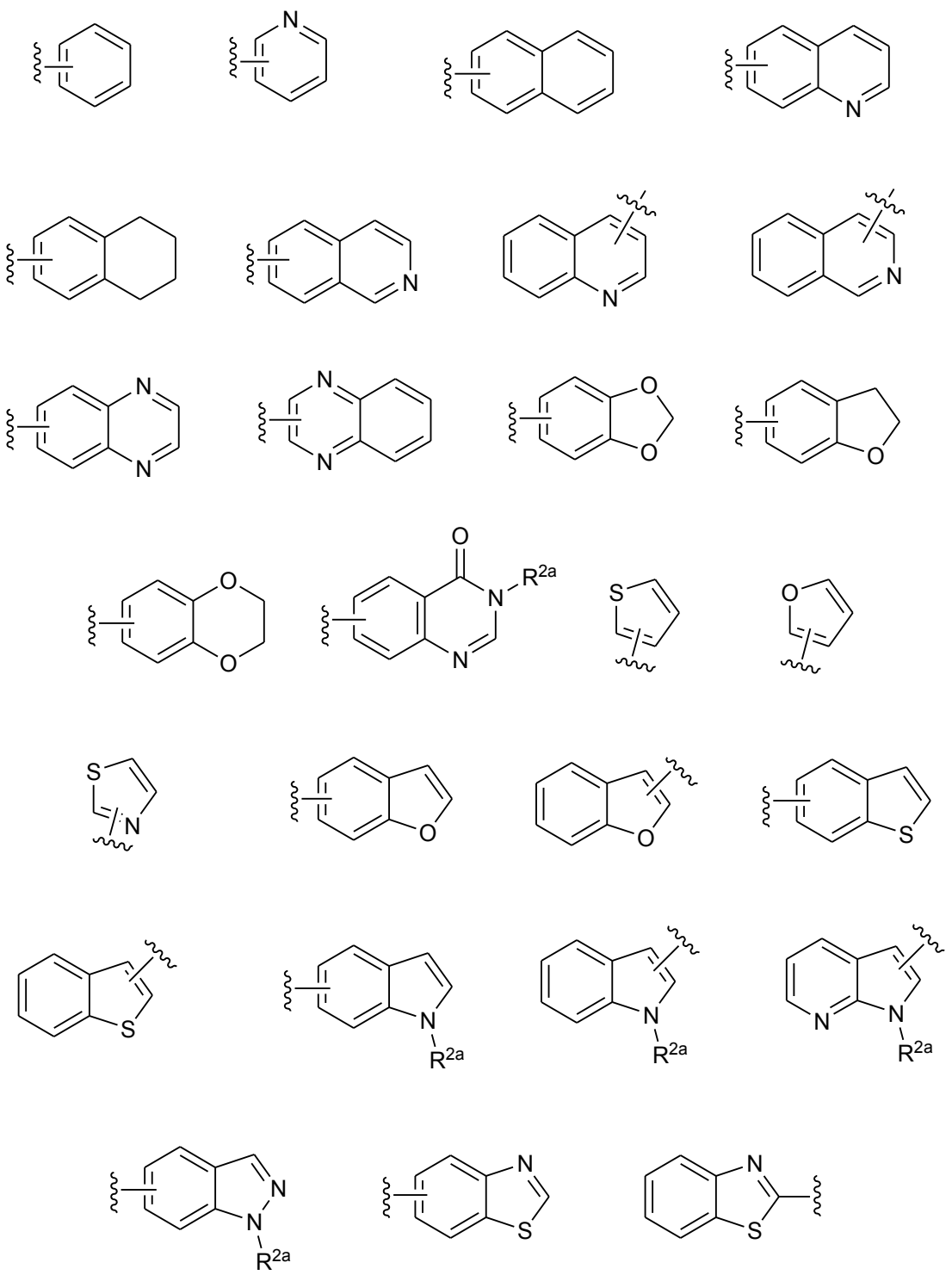


III

donde G_1 es N o $-CR^8$, y R^8 es $-CN$; y donde el anillo A, n y R^2 son como se definen para los compuestos que se describen en forma general en los subconjuntos en la presente.

[00167] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **III-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

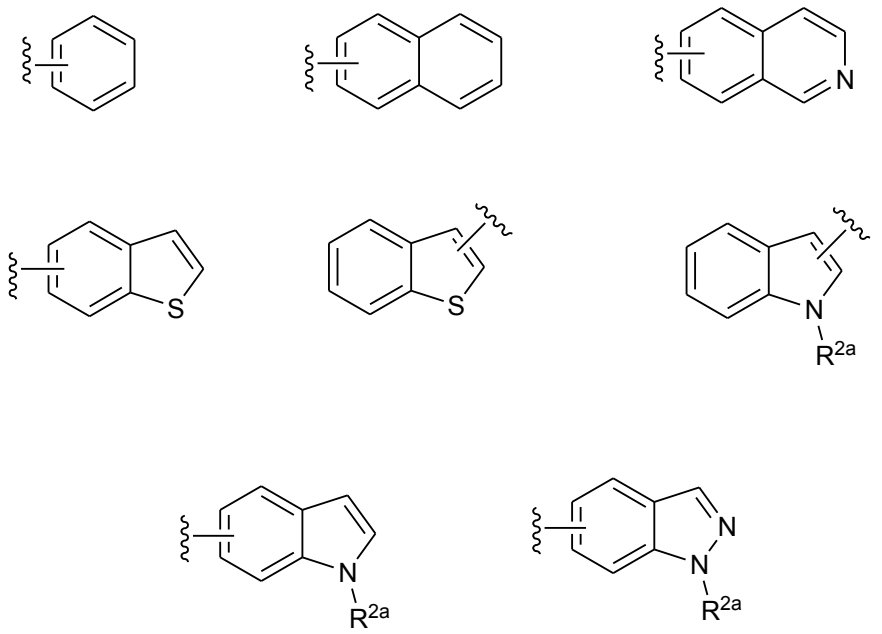
[00168] En otras realizaciones, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00169] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **III-i**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00170] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00171] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00172] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **III-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $–OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H;

[00173] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general III-i, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $–OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, o $-T_2-R^{12d}$, T_2 es una cadena alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, , R^{12d} es $-N(R^{7b})_2$, y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno,

oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

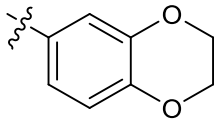
[00174] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **III-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, o $-OC_{1-3}$ haloalquilo; y n es 0 a 3. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, -CN, $-OCH_3$, o $-OCF_3$; y n e 0 a 3.

[00175] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00176] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno o $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 2.

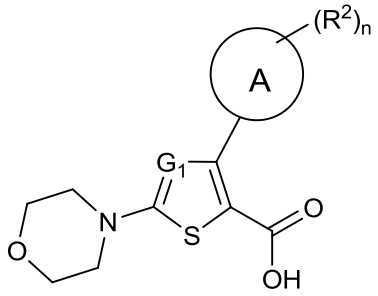
[00177] En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 1, y R^2 está en la posición para. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones para y meta. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones orto y meta, y para con respecto uno con otro.

[00178] En ciertas realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(dimetilaminometil)fenilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo.

[00179] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **III-i**, el anillo A es un grupo 2-naftilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es  .

[00180] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **III-i**, el anillo A es un cicloalifático de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros N-enlazados. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3}.

[00181] Incluso en otras realizaciones, se provee un compuesto que tiene la estructura de fórmula IV-i:



IV-i

donde el anillo A, G_1, n y R^2, son como se definen para los compuestos que se describen en forma general más arriba en subconjuntos en la presente.

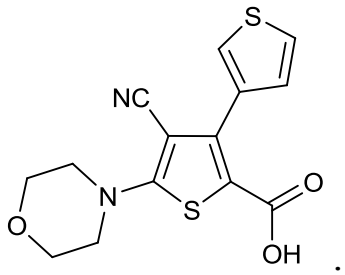
[00182] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general IV-i:

a) cuando G_1 es C-CN, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-

dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o 3-(acetilamino)fenilo;

b) cuando G_1 es N, entonces el anillo A es diferente de fenilo no sustituido o 2-clorofenilo; y

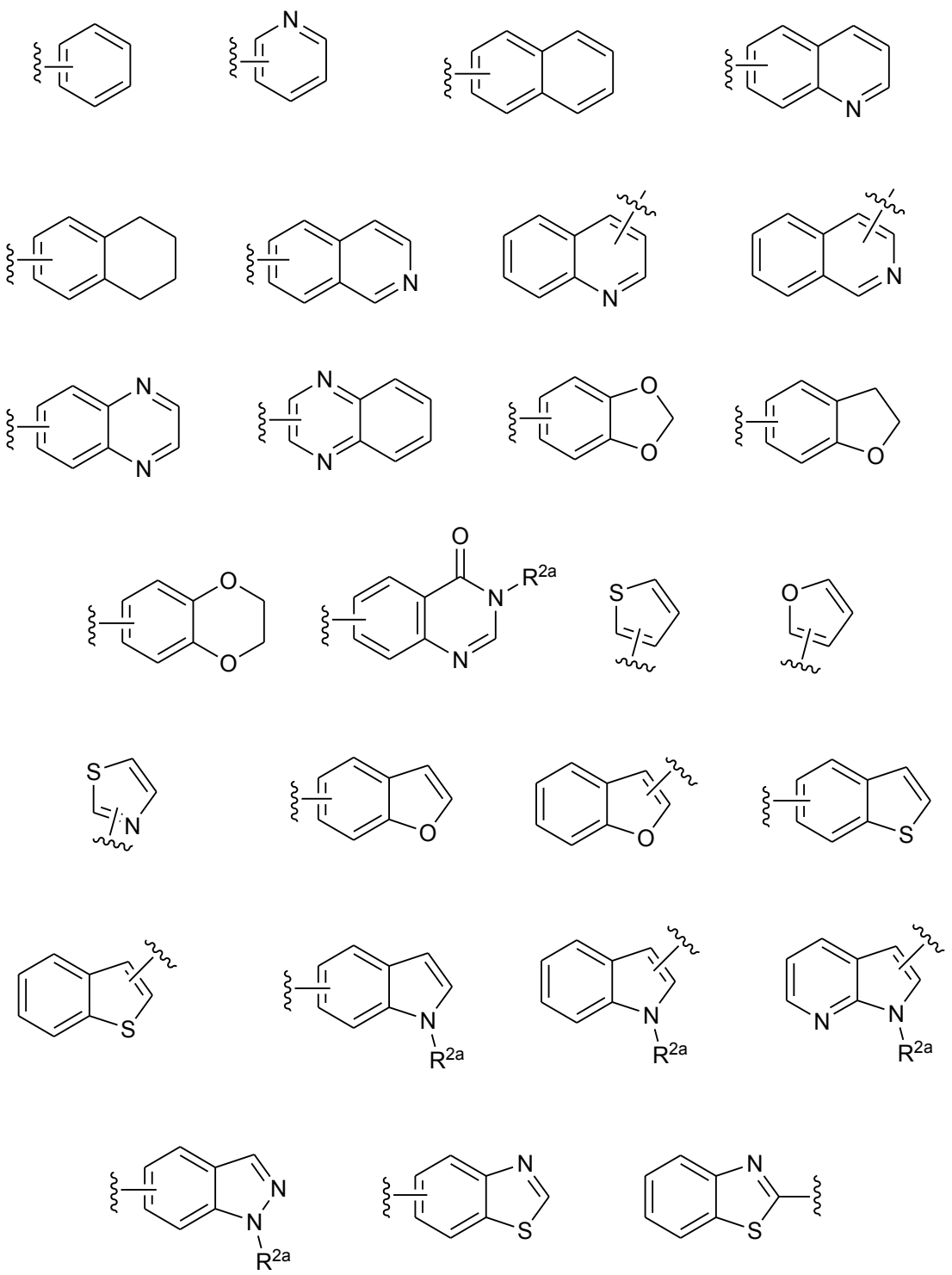
c) el compuesto es diferente de:



.

[00183] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IV-i**, el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

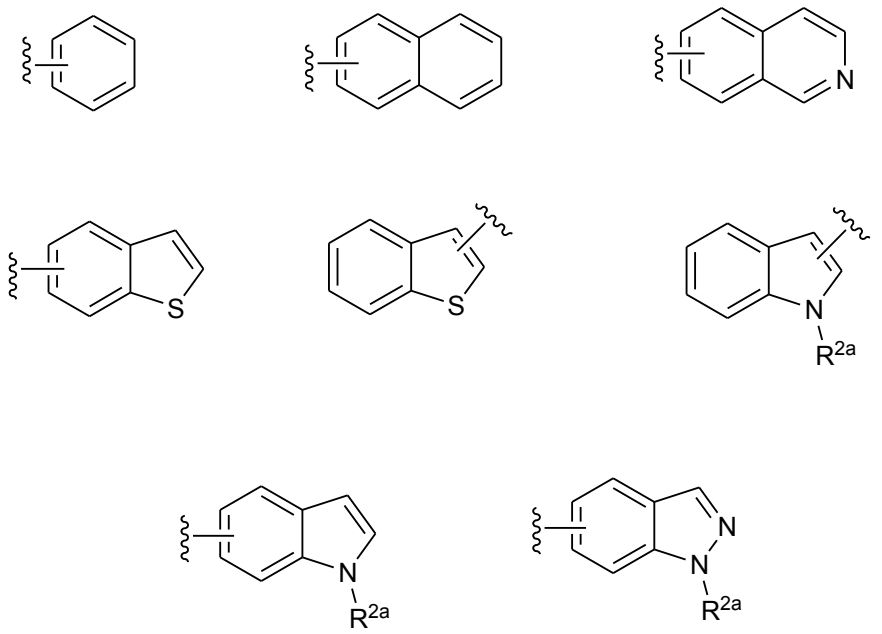
[00184] En otras realizaciones, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00185] En determinadas otras realizaciones, para compuestos de la fórmula general **VI-i**, el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo C_{1-6} alifático de 4-10 miembros, cicloalifático de 3-10 miembros, que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros que presenta 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00186] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 independientemente es halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, -O-alquilo C_{1-3}, –O-haloalquilo C_{1-3}, -NHC(O)alquilo C_{1-3}, -NHC(O)NH-alquilo C_{1-3}, -$NHS(O)_2$alquilo C_{1-3} o –C(O)H; y n es 0 a 3.

[00187] En otras realizaciones más, el anillo A es un grupo naftilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo naftilo y n es 0. En aún otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00188] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IV-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H;

[00189] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general IV-i, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, o $-T_2-R^{12d}$, T_2 es una cadena alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, , R^{12d} es $-N(R^{7b})_2$, y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

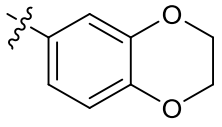
[00190] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IV-i**, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, o $-OC_{1-3}$ haloalquilo; y n es 0 a 3. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, -CN, $-OCH_3$, o $-OCF_3$; y n e 0 a 3.

[00191] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno y n es 1 a 2.

[00192] Incluso en otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, R^2 es halógeno o $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cualquiera de dos apariciones de R^{7b} tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 2.

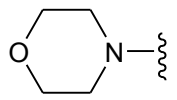
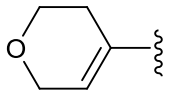
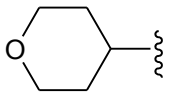
[00193] En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 1, y R^2 está en la posición para. En ciertas realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones para y meta. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es un grupo fenilo, n es 2, y los dos grupos R^2 están en las posiciones orto y meta, y para con respecto uno con otro.

[00194] En ciertas realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(dimetilaminometil)fenilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es 2-cloro-5(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo.

[00195] En ciertas realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IV-i**, el anillo A es un grupo 2-naftilo. En ciertas otras realizaciones, el anillo A es  .

[00196] En ciertas realizaciones, para los compuestos de fórmula general **IV-i**, el anillo A es un cicloalifático de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros N-enlazados. En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3}.

[00197] En ciertas realizaciones, parar los compuestos de la fórmula general **IA-i o IB-i**, HY se selecciona de:

 ,  y  ;

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{14}.

[00198] Incluso en otras realizaciones, para los compuestos de la fórmula general **IA-i o IB-i**, G_1 es N.

[00199] *4. Usos, Formulación y Administración*

[00200] Como se describió antes, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de las enzimas PI3K, y en consecuencia los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos proliferativos inflamatorios, o cardiovasculares tales como tumor y/o crecimiento de células cancerosas mediado por P3K. En particular, los compuestos son

útiles para el tratamiento de los cánceres en un sujeto, que incluye, pero sin limitación, pulmón y bronquios, próstata, mamas, páncreas, colon y recto, tiroides e hígado y conductos biliares intrahepáticos, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, ovario, mieloma múltiple, esófago, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, cerebro, cavidad oral y faringe, intestino delgado, linfoma no Hodgkin y adenoma velloso de colon.

[00201] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de cáncer de mamas, cáncer de vejiga, cáncer de colon, glioma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de próstata, cáncer cerebral o cáncer ovárico.

[00202] En otras formas de realización, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y cardiovasculares que incluyen, pero sin limitación, alergias/anafilaxis, inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide; trastornos de autoinmunidad, trombosis, hipertensión, hipertrofia cardiaca, e insuficiencia cardiaca.

[00203] Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones, donde estas composiciones comprende cualquiera de los compuestos descriptos en la presente, y opcionalmente comprende n un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas formas de realización, estas composiciones opcionalmente también comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[00204] También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de este. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, profármacos, sales, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que después de la administración a un paciente que lo necesita es capaz de proporcionar, en forma directa o indirecta, un compuesto descripto de otro modo en la presente, o un metabolito o residuo de este.

[00205] Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y similares, y acorde con una relación de riesgo/beneficio razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, en forma directa o indirecta, un compuesto de esta invención o un metabolito activo o residuo de este activo como inhibidor. Como se usa en la presente, el término "metabolito activo o residuo de este activo como inhibidor" significa que el metabolito o residuo de este también es un inhibidor de PI3K.

[00206] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporadas en la presente por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicas son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o por el uso de otros métodos usados en el arte tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptable incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yohidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato,

undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico descripto en la presente. Se pueden obtener productos hidrosolubles o liposolubles o dispersables por dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. . Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados mediante contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_{1-8} y arilsulfonato.

[00207] Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en la presente, incluya alguno y todos los solventes, diluyentes u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosis particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16° Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables técnicas conocidas para su preparación. Excepto en el grado en que cualquier medio portador convencional sea incompatible

con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico no deseado o interacción de otro modo en forma perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso están contemplado en el alcance de esta invención. Algunos de los ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de los ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque polietilen-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón

tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato además de otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

[00208] En aún otro aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio o cardiovascular que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto, o una composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización de la presente invención una "cantidad efectiva" del compuesto o composición farmacéutica es que la cantidad efectiva para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio o cardiovascular, o es esta cantidad efectiva para tratar el cáncer. En otras formas de realización, una “cantidad efectiva” de un compuesto es una cantidad que inhibe la unión de PI3K y de este modo bloquea las cascadas de señalización resultantes que llevan a la actividad anormal de los factores de crecimiento, receptor de tirosina quinasas, proteína serina/treonina quinasas, receptores acoplados a la proteína G y fosfolípido quinasas y fosfatasas.

[00209] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se

pueden administrar mediante cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para trata la enfermedad. La cantidad exacta necesaria para variará de sujeto a sujeto, de acuerdo con la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención con preferencia se formulan en una forma unitaria de dosis para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosis unitaria" como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiado para el paciente tratado. Se considerará, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del sólido criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para un paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluye el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica. El término “paciente”, como se usa en la presente, significa un animal, con preferencia un mamífero, y con máxima preferencia un ser humano.

[00210] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un spray oral o nasal, o similares, de acuerdo con la gravedad de la infección tratada. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y con preferencia de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[00211] Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen, peor sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitanos, ciclodextrina y sus mezclas. Además de

diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

[00212] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes adecuados que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, se emplean en forma convencional aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión, Para este propósito, se pueden emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

[00213] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana o por la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

[00214] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia se desea lentificar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto entonces depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina. En forma alternativa, la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso logra una absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral. Las formas en depósito inyectables se obtienen por la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. De acuerdo con la proporción del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan por la captura del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

[00215] Las composiciones para la administración rectal o vaginal con preferencia son supositorios que se pueden preparar por la mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son

sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y en consecuencia se funden en el recto o cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

[00216] Las formas de dosis sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosis también puede comprender agentes tampón.

[00217] Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear como rellenos de cápsulas de gelatina blandas y duras mediante excipientes

tales como lactosa o leche azucarada además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosis orales sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas y otras cubiertas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente estas pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de la que se libere el componente activo(s) solo, o con preferencia, en un determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones incrustadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden usar composiciones sólidas de tipo similar como rellenos de cápsulas de gelatina blandas y duras as de usando excipientes tales como lactosa o leche azucarada además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[00218] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes indicados anteriormente. Las formas de dosis orales sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas, de liberación controlada y otras cubiertas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosis orales sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosis orales también pueden comprender, como práctica normal, sustancias adicionales

diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de comprimidos y otros auxiliares de la preparación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosis también pueden comprender agentes tampón. Opcionalmente estos pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de la que se libere el componente activo(s) solo, o con preferencia, en un determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones incrustadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00219] Las formas de dosis para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluye ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, spray, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservantes o tampones necesarios. La formulación oftálmica, gotas óticas y gotas oculares también están contempladas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosis se pueden preparar por la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede

controlar tanto por la provisión de una membrana de control de la tasa o por dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

[00220] Si bien uno o más de los compuestos de la invención se pueden usar en una aplicación de monoterapia para tratar un síntoma, también se pueden usar en la terapia de combinación, en la que el uso de un compuesto o composición de la invención (agente terapéutico) se combina con el uso de uno o más agentes terapéuticos diferentes para tratar los mismo y/u otros tipos de trastornos, síntomas y enfermedades. La terapia de combinación incluye la administración de los agentes terapéuticos en forma concurrente o secuencial. En forma alternativa, los agentes terapéuticos se pueden combinar en una composición que se administra al paciente.

[00221] En una forma de realización, los compuestos de esta invención se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como otros inhibidores de PI3K. En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se administra en conjunto con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia. Se considera que se pueden llevar a cabo otras combinaciones mientras que permanezcan dentro del alcance de la invención.

[00222] Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de PI3K, en una muestra biológica o un paciente, tal método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha

muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda dicho compuesto. El término "muestra biológica" como se usa en la presente, generalmente incluye, materiales in vivo, in vitro, y ex vivo y también incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenida de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

[00223] Aún otro aspecto de esta invención es proporcionar un kit que comprende recipientes separados en un envase individual, donde los compuestos, composiciones y/o sus sales farmacéuticos de la invención se usan en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables para tratar trastornos, síntomas y enfermedades con la PI3K cumple una función.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

[00224] **I–A. PREPARACIÓN DE CIERTOS EJEMPLOS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA GENERAL I–A y I–B:** Los compuestos 1 a 92 (Mostrados en la siguiente Tabla 1) se prepararon usando los métodos generales y ejemplos específicos que se describen directamente más adelante.

[00225] 1. Métodos de síntesis general e intermediarios:

[00226] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica y/o por referencia a los

esquemas mostrados a continuación y los ejemplos de síntesis siguientes. Los ejemplos de vías de síntesis se exponen en los siguientes Esquemas 1-52, y en los Ejemplos.

[00227] En los métodos definidos más adelante X representa halógeno (Br, I o Cl), P es HY mismo o un sustituyente convertible a HY por la aplicación de un método conocido general, R^A representa el Anillo A, W^R es $W-R^A$ mismo o un sustituyente convertible a $W-R^A$ por la aplicación de un método conocido general, W^L es R^A mismo o una parte del ligador W conectado a R^A y Q es R^1 mismo o un sustituyente convertible a R^1 por la aplicación de un método conocido general.

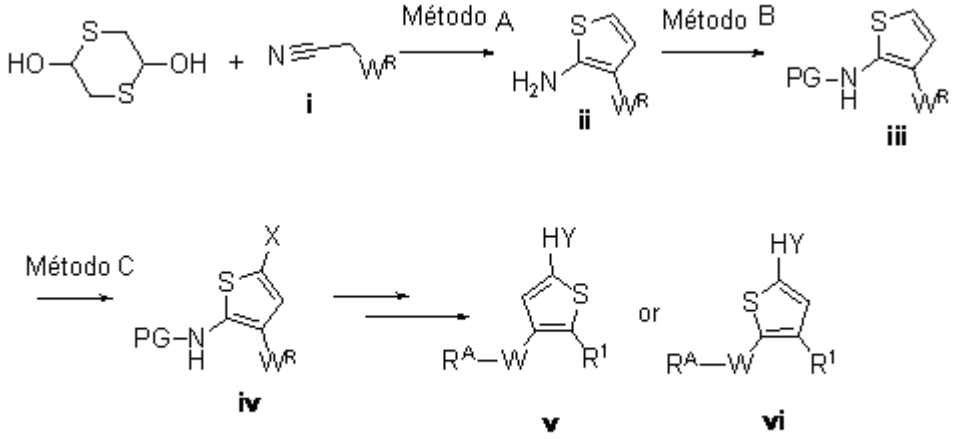
[00228] Los ejemplos del solvente para las reacciones mencionadas más adelante incluyen, pero sin limitación hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, Laclos tales como metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, fenol y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, DME y similares, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o un solvente mixto de esto y similares.

[00229] Los expertos en la técnica reconocerán que numerosas variaciones en las condiciones

de reacción que incluyen variaciones de solvente, reactivos, catalizadores, temperaturas y tiempos de reacción son posibles para cada una de las reacciones descriptas. La variación del orden de las etapas de síntesis y vías de síntesis alternativas son también posibles.

[00230] En muchos casos, la síntesis se puede comenzar a partir tiofeno/ análogos de tiazol disponible en el comercio para preparar compuestos blanco. En algunos casos, los análogos de tiofeno / tiazol especialmente funcionalizados se pueden preparar con los procedimientos descriptos en los Esquemas 1-4.

[00231] **Esquema 1: Método general para la síntesis de 2-aminotiofenos**

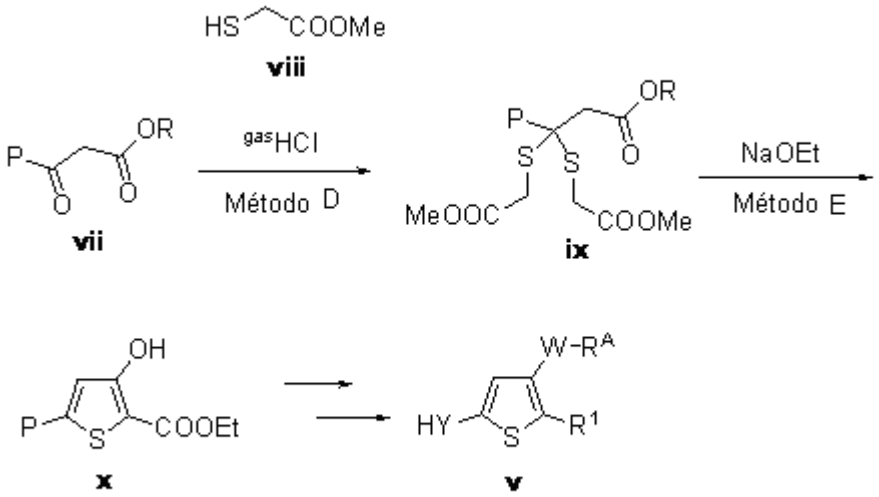


[00232] El Esquema 1 muestra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **v**. La condensación de nitrilos **i** con 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano se puede obtener usando el procedimiento

informado (C. E. Stefens et al. Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 1123–1132, método A). Los aminotiofenos **ii** luego se pueden proteger con un grupo protector apropiado, por ejemplo, Boc usando condiciones estándares, tales como anhídrido Boc, DMAP, dioxano (método B). La halogenación de los tiofenos protegidos **iii** se pueden obtener usando un reactivo adecuado, por ejemplo NBS en DCM para proporcionar haluros de fórmula **iv** (método C), que se puede convertir en los compuestos de fórmula **v** por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocidas descriptas a continuación.

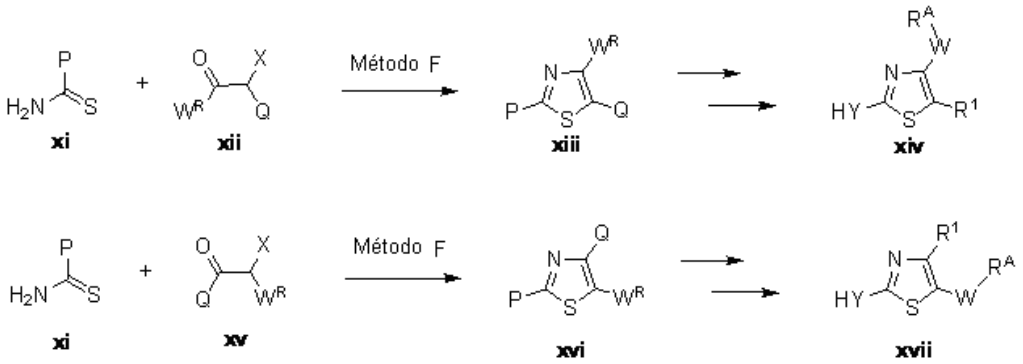
[00233] En forma alternativa, el tipo inverso de análogos de tiofeno **vi** también se pueden preparar usando las transformaciones del grupo funcional que se describe a continuación.

[00234] **Esquema 2: Método general para la síntesis de 4–hidroxil tiofenos**



[00235] Los 4-hidroxil tiofenos adecuadamente funcionalizadas se puede preparar de acuerdo con el procedimiento publicado tal como M. D. Mullican, et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2186—2194. Por ejemplo, el esquema 2 describe un procedimiento general para preparar 4-hidroxitiofenos de fórmula **x**. Los beta-cetoésteres **vii** se pueden tratar con tioles, tales como tioglicolato de metilo **viii** en presencia del ácido adecuado, tales como HCl en etanol (método D), para proporcionar ditio-cetal **ix**, que luego se pueden tratar con una base apropiada, como etóxido de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, etanol, para dar 4-hidroxitiofenos de fórmula **x** (método E). Estos 4-hidroxitiofenos se pueden convertir para dirigirse a compuestos **v** de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

[00236] **Esquema 3: Método general para la síntesis de tiazoles sustituidos**



xi **xii** **xiii** **xiv**

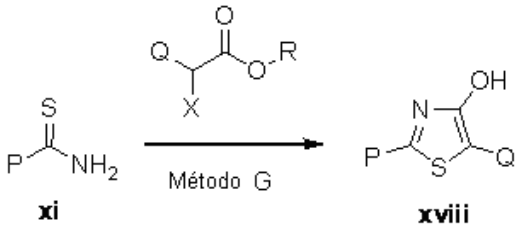
xi **xv** **xvi** **xvii**

[00237] El Esquema 3 muestra una vía general para la síntesis de los compuestos de fórmula **xiii** y **xvi**. Las tioamidas **xi** o tioureas (Cuando P = NHR) se pueden tratar con compuestos carbonilo alfa halogenados compuestos **xii** en un solvente adecuado, tales como isopropanol a temperatura elevada para dar tiazoles **xiii**. (método F). Cuando P = NH_2, 2-aminotiazoles **xiii** que se obtienen se pueden someter a reacción de Sandmeyer para proporcionar 2-halotiazoles **xxxi** (P = X), que se pueden usar para transformaciones funcionales adicionales que se describen más adelante. Una reacción de conversión de **xiii** a los compuestos **xiv** se puede realizar, por ejemplo, por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido que se muestra a continuación

Si un compuesto carbonilo alfa halogenado se selecciona de modo adecuado, es decir, **xv**, análogos de tiazol tipo inverso **xvi** y **xvii** también se pueden preparar usando

reacciones de transformación del grupo funcional orgánico bien conocidos que se describen a continuación.

[00238] **Esquema 4: Método general para la preparación de 4-hidroxitiazoles**



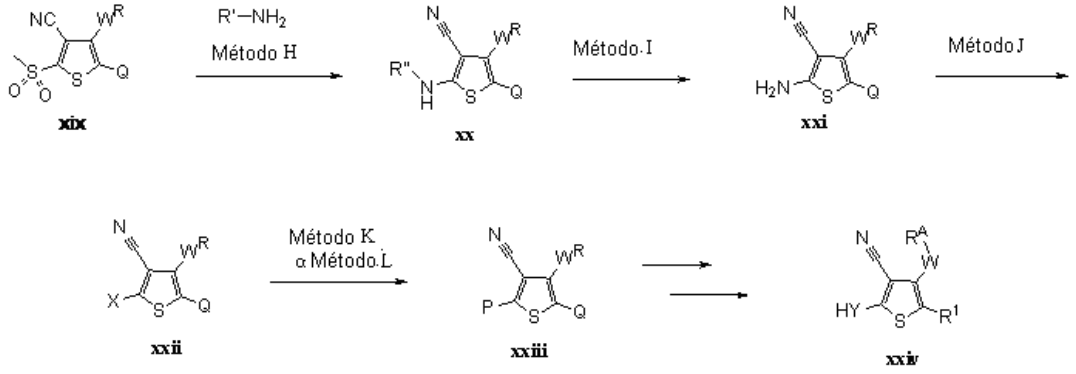
xi **xviii**

Como se muestra en el esquema 4, las tioamidas **xi** se pueden condensar con ésteres alfa halogenados de una manera similar a la informada por Rzasa, R.M. et al, Bioorg. Med. Chem. **2007**, *15*, 6574 para obtener derivados de 4-hidroxitiazol **xviii**. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, tales como etanol, en presencia de una base apropiada, *es decir*, piridina, a temperatura elevada (método G).

[00239] Los Esquemas 5-19 describen procedimientos para las transformaciones del grupo funcional básico en las estructuras del núcleo central tiofeno / tiazol.

[00240] En los esquemas 5-8, se describen los procedimientos para las transformaciones del grupo funcional general para la introducción del grupo HY.

[00241] **Esquema 5: Introducción de HY al 3-cianotiofenos**



[00242] El Esquema 5 describe el procedimiento para la introducción de HY a análogos de 3-cianotiofeno por una reacción de transformación del grupo funcional.

Como se muestra en el esquema 5, las sulfonas de fórmula **xix** (los ejemplos de síntesis se dan en Mansanet et al, WO 2005070916) se puede tratar con aminas R'-NH_2, tales como 2,4-dimetoxibencilamina, en un solvente adecuado, *por ejemplo*, THF, a temperatura elevada (método H) para dar **xx**.

La desprotección del grupo R'' se puede llevar a cabo usando un procedimiento estándar, en el caso de grupo dimetoxibencilo con un ácido, tales como TFA en DCM, para proporcionar aminas **xxi** (método I).

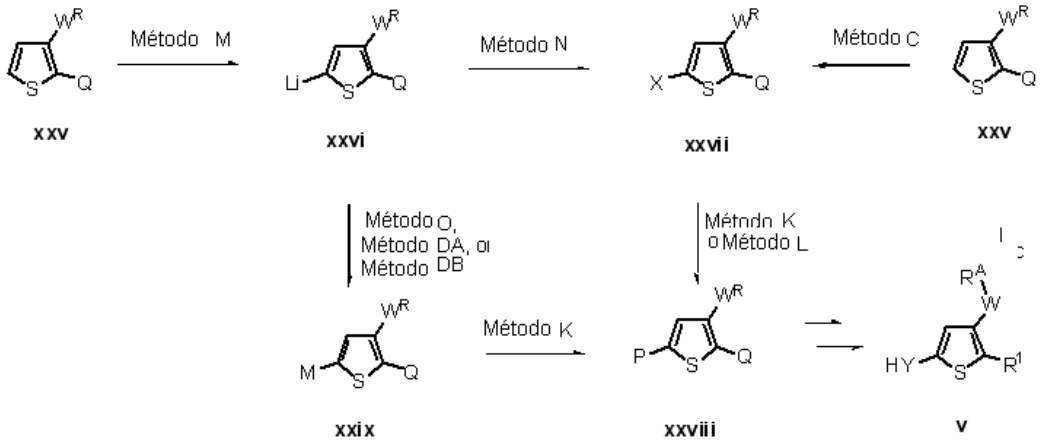
Las aminas **xxi** luego se pueden someter a la reacción de Sandmeyer usando reactivos apropiados, tales como yoduro de metileno y nitrito de amilo en ACN (método J).

Los tiofenos halogenados **xxii** resultantes se pueden

acoplar con aril estannanos en condiciones adecuadas, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en un solvente adecuado, tales como dioxano, a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula **xxiii** (método K). En forma alternativa, se pueden usar ácidos o ésteres borónicos para tales reacciones de acoplamiento, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, Na_2CO_3, DME/agua, temperatura elevada o irradiación de microondas (método L).

Se puede realizar una reacción de conversión de **xxiii** a los compuestos **xxiv**, por ejemplo, por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido que se muestra a continuación.

[00243] Esquema 6: Método general para la introducción de HY a tiofenos 2 no sustituidos.



[00244] El Esquema 6 muestra una vía general para introducir HY en la posición 2 no sustituida del núcleo de tiofeno.

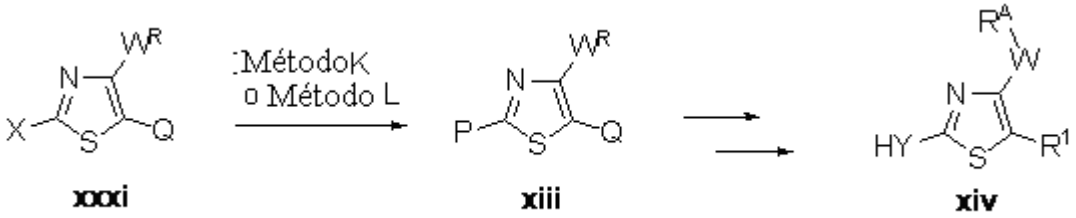
Los tiofenos 2 no sustituidos **xxv** se pueden tratar con

base adecuada, tales como n–BuLi en THF a temperatura baja, para producir intermediarios de tiofeno litiados **xxvi** (método M). La especie de organolitio intermedia se pueden inactivar con molécula de halógeno, por ejemplo yodo en un solvente adecuado, tales como THF, para proporcionar compuestos de fórmula halogenados **xxvii** (método N). En forma alternativa, los tiofenos **xxv** se pueden halogenar directamente usando condiciones adecuadas, por ejemplo NBS en DCM para proporcionar compuestos de fórmula halogenados **xxvii** (método C). Los haluros **xxvii** se puede acoplar con aril stannanos en condiciones adecuadas, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en un solvente adecuado, tales como dioxano a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula **xxviii** (método K), o ácidos o ésteres borónicos. con un catalizador apropiado, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tales como, carbonato de sodio, en una mezcla de DME–agua a temperatura elevada (método L) para proporcionar compuestos de fórmula **xxviii**. En forma alternativa, los intermediarios de litio **xxvi** se pueden transformar en reactivos organometálicos, tales como estannanos por inactivación con haluro de estaño adecuado, tales como cloruro de tributilestaño (método O), o ésteres borónicos, tales como alcoxi–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (método DA), o trifluoroboratos por el tratamiento posterior de los ésteres borónicos con una fuente de flúor adecuada, tales como KHF_2 (método DB). Los estannanos **xxix** luego se pueden acoplar con los haluros, triflatos o mesilatos de arilo usando condiciones apropiadas, tales como $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en

un solvente adecuado, tales como dioxano, a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula **xxviii** (método K). Los ácidos, ésteres o trifluoroboratos borónicos luego se pueden acoplar con haluros, triflatos o mesilatos de arilo con un catalizador apropiado, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tales como carbonato de sodio en mezcla de DME-agua a temperatura elevada (método L) para proporcionar compuestos de fórmula **xxviii**.

Se puede realizar una reacción de conversión del **xxviii** a los compuestos **v**, por ejemplo, por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido que se muestra más adelante.

[00245] Esquema 7: Método general para introducción del HY a la posición 2 del núcleo tiazol.

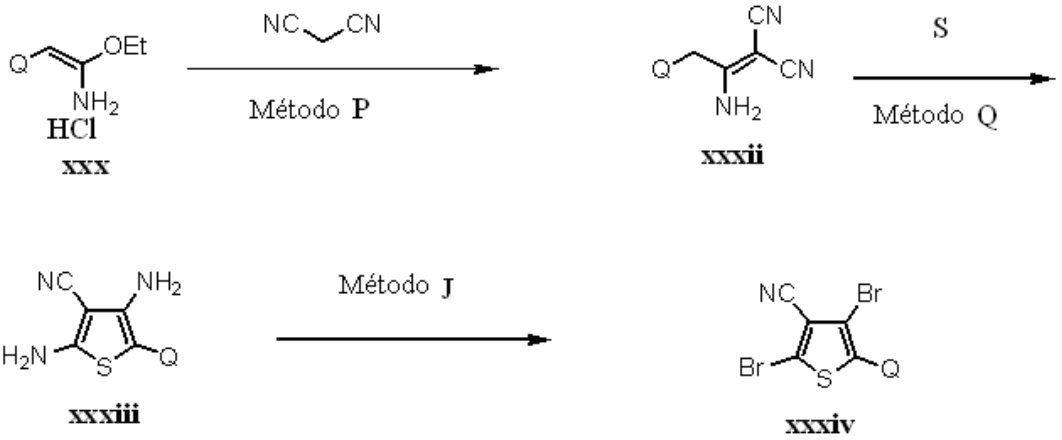


xxxi **xiii** **xiv**

[00246] El Esquema 7 muestra una vía general para introducir HY a la posición 2 de la estructura del núcleo tiazol. Los tiazoles halogenados **xxxi**, que pueden estar disponibles como se describe en el esquema 3, se pueden acoplar con los compañeros adecuados, tales como ácidos borónicos, estannanos, etc en condiciones de Suzuki estándar, tales como $Pd(PF_3)_4$, Na_2CO_3, DME/agua, temperatura elevada o irradiación de microondas (método L), o en condiciones de Stille

estándar, tales como $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl, dioxano a temperatura elevada (método K) para proporcionar compuestos de fórmula **xiii**.
Se puede realizar una reacción de conversión de **xiii** a compuestos **xiv**, por ejemplo, por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido que se muestra más adelante.

[00247] Esquema 8: Método general para la síntesis de 3-cianotiofenos

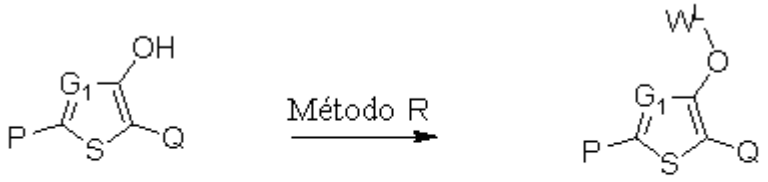


[00248] El Esquema 8 describe el procedimiento para la síntesis de 3-cianotiofenos **xxxiv**. La alcoxietenamina sustituida **xxx** se puede tratar con malononitrilo en presencia de una base adecuada, tales como TEA, en un solvente adecuado, como cloroformo, a temperatura elevada para proporcionar aminoetilen malononitrilos sustituidos **xxxii** (método P), que se tratan con azufre en condiciones adecuadas, tales como DMF y temperatura elevada, para dar diaminocianotiofenos **xxxiii** (método Q). Las diaminas **xxxiii** luego se pueden someter a una reacción de Sandmeyer usando reactivos apropiados, tales como bromuro de cobre (II), nitrito de

amilo en ACN a temperatura elevada (método J) para proporcionar los compuestos de fórmula **xxxiv**.

[00249] Los esquemas 9—21 describe métodos para la introducción de los grupos R^1 y $W-R^A$.

[00250] **Esquema 9: Método general para la síntesis de preparación de los derivados de 4-alcoxi tiofeno / tiazol.**



xviii **xxxv**

Los 4-alcoxi tiofenos/tiazoles se pueden obtener por el método de alquilación por el método de alquilación convencional de derivados de 4-hidroxitiazol obtenidos en el esquema 4.

Como se muestra en el esquema 9, 4-hidroxi tiofenos / tiazoles **xviii** se pueden tratar con haluros de alquilo usando una base adecuada, tales como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, por ejemplo DMF, a temperatura elevada para proporcionar compuestos de fórmula **xxxv** (método R).

[00251] **Esquema 10: Método general para halogenación de tiofenos / tiazoles**

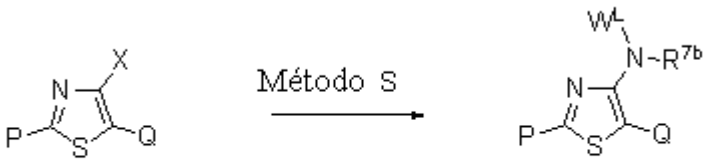


xxxvi **xxxvii**

[00252] El Esquema 10 muestra una vía general para introducir funcionalidad de halógeno en la posición 4 no sustituida posición del núcleo tiofeno/tiazol.

La halogenación de tiofeno / tiazoles se puede obtener de una manera similar a la informada en la bibliografía (Takami et al, Tetrahedron **2004**, *60*, 6155). Por ejemplo, **xxxvi** se trata con un reactivo de halogenación generalmente conocido tales como bromo o N-bromosuccinimida, en un solvente adecuado, tales como DCM, a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula **xxxvii** (método C). El tiazol halogenado **xxxvii** se puede usar para la transformación del grupo funcional adicional que se muestra más adelante.

[00253] **Esquema 11: Método general para la preparación de 4-aminotiazoles**

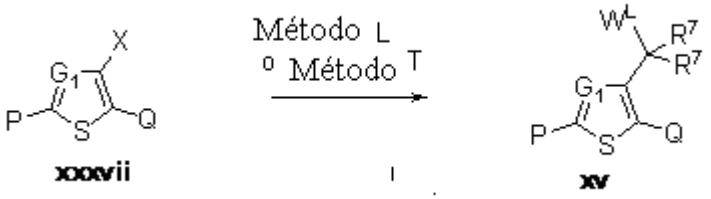


xxxviii **xxxix**

[00254] El Esquema 11 muestra métodos generales para la síntesis de derivados de 4-aminotiazol **xxxix** de los 4-tiazoles halogenados **xxxviii**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 10.

El desplazamiento de un grupo halógeno con una amina se puede obtener de manera similar a la informada en la bibliografía (J. Med. Chem **2006**, *49*, 5769). El tratamiento de **xxxviii** con una amina a temperatura elevada en un solvente adecuado, tal como DMF, puede producir las aminas **xxxix** (método S). Si es necesario se puede añadir una base, tal como carbonato de sodio.

[00255] **Esquema 12: Método general para introducir la funcionalidad carbono a tiofenos / tiazoles 4-halogenados.**

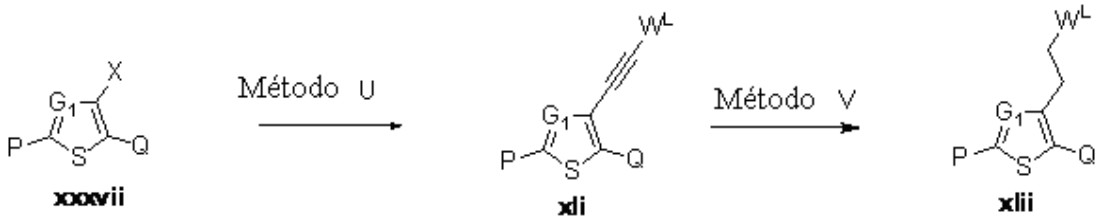


[00256] Como se muestra en el esquema 12, la funcionalidad carbono se puede introducir por la técnica de acoplamiento cruzado bien conocido a partir de los tiofenos / tiazoles 4-halogenados **xxxvii** que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 10.

Por ejemplo, **xv** se pueden obtener de tiofenos / tiazoles 4-halogenados **xxxvii** por la reacción con un reactivo ácido borónico orgánico, o un reactivo de cinc orgánico en presencia de un catalizador de paladio. Los

acoplamientos de Suzuki con ácidos o ésteres alquil, alquenil borónicos se pueden realizar usando $Pd(PF_3)_4$, o a similar catalizador de paladio, a base adecuada, tales como carbonato de sodio en un solvente apropiado, tales como DME/agua, K_D a temperatura elevada (método L), mientras que se puede usar $Pd(tBu_3P)_2$ para las reacciones de acoplamiento Negishi, junto con en un solvente adecuado, tales como THF, a temperatura elevada (método T).

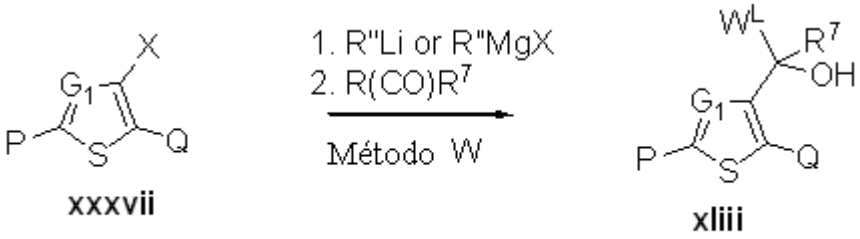
[00257] **Esquema 13: Método general para introducir la funcionalidad carbono a tiofenos / tiazoles 4-halogenados.**



xxxvii **xli** **xlii**

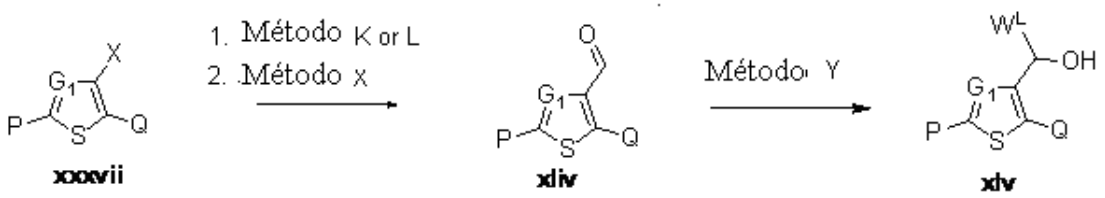
[00258] El Esquema 13 muestra un método general para la síntesis de tiofenos / tiazoles sustituidos en carbono. Los tiofenos / tiazoles 4-halogenados **xxxvii** se pueden tratar con un alquino en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, base, tales como TEA en un solvente adecuado, como DCM, para proporcionar alquinos **xli** (método U). Los compuestos **xli** luego se pueden reducir a tiofenos / tiazoles sustituidos con alquilo **xlii**, por ejemplo usando la hidrogenación con Pd/C en un solvente adecuado, tales como etanol (método V)

[00259] **Esquema 14: Método general para introducir la funcionalidad carbono en los tiofenos halogenados.**



[00260] El Esquema 14 muestra un método general para la síntesis de tiofenos sustituidos con carbono. Los tiofenos halogenados **xxxvii** se pueden tratar con reactivos de alquillitio, arrillitio o alquilmagnesio, tales como de *n*–BuLi a temperatura baja para generar tiofenos metalados intermediarios que se tratan posteriormente con aldehídos o cetonas para proporcionar carbinoles **xliii** (método W).

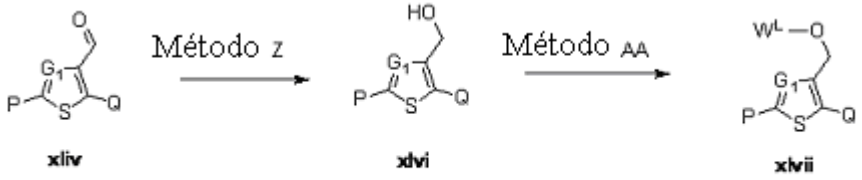
[00261] **Esquema 15: Método general para introducir la funcionalidad carbono a tiofenos / tiazoles 4–halogenados.**



[00262] Esquema 15 muestra a método general para la síntesis de tiofenos / tiazoles sustituidos en carbono. Los Tiofenos/tiazoles halogenados **xxxvii** se pueden tratar con reactivos

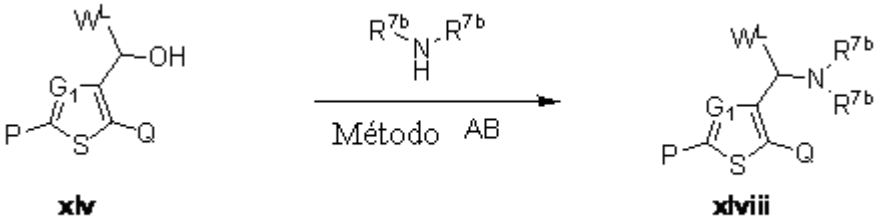
viniloorganometálicos, por ejemplo viniltributilestannano en condiciones de Stille (método K), o viniltrifluoroborato en condiciones de Suzuki (método L) para proporcionar vinil tiofenos/tiazoles, que se pueden oxidar a aldehídos **xliv** usando un método adecuado, por ejemplo OsO_4, peryodato de sodio en mezcla de agua-dioxano (método X). Los aldehídos **xliv** luego se pueden tratar con reactivos organometálicos, tales como compuestos de Grignard o alquil/arillitio en un solvente adecuado, tales como THF, a temperatura baja para proporcionar carbinoles de fórmula **xlv** (método Y).

[00263] **Esquema 16: Método general para la síntesis de éteres**



[00264] El Esquema 16 muestra un método general para la síntesis de alcoholes **xlvi** y éteres **xlvii**. Los aldehídos preparados como se describe en el Esquema 15 anterior se pueden tratar con un agente reductor adecuado, tales como $NaBH_4$ en un solvente apropiado, por ejemplo THF, para proporcionar alcoholes de fórmula **xlvi** (método Z). Los alcoholes **xlvi** luego se puede alquilar usando condiciones estándares, por ejemplo con haluros de alquilo en presencia de base, tales como K_2CO_3, en THF para proporcionar éteres **xlvii** (método AA).

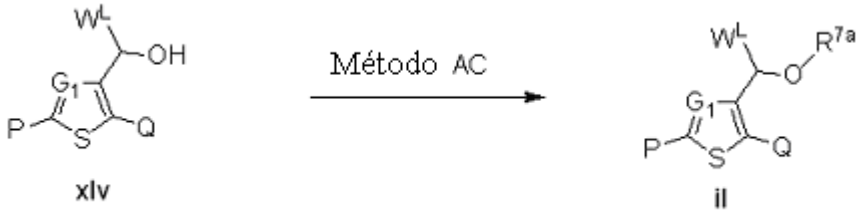
[00265] **Esquema 17: Método general para la síntesis de aminas**



xlv **xlviii**

[00266] El Esquema 17 muestra un método general para la síntesis de aminas **xlviii**. Como se muestra en el Esquema 17, los alcoholes se pueden activar por medio de ésteres de sulfonilo, por ejemplo por la reacción con cloruro de metansulfónico y a base, tales como piridina en un solvente adecuado, por ejemplo DCM. Los ésteres de sulfonilo luego se tratan con aminas a temperatura elevada para proporcionar aminas blanco **xlviii** (método AB).

[00267] **Esquema 18: Método general para la síntesis de éteres**

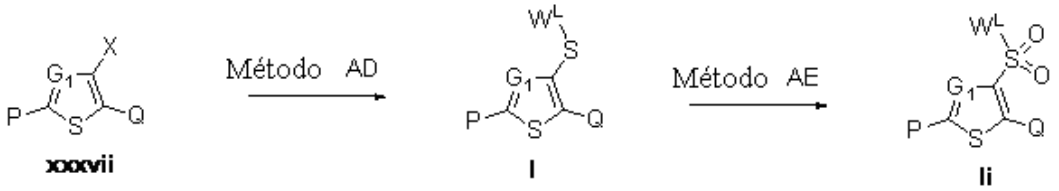


xlv **il**

[00268] El Esquema 18 muestra un método general para la síntesis de éteres **il** cuando W^L es un grupo aromático o heteroaromático. Como se muestra en el Esquema 18, los alcoholes **xlv** se tratan con exceso de

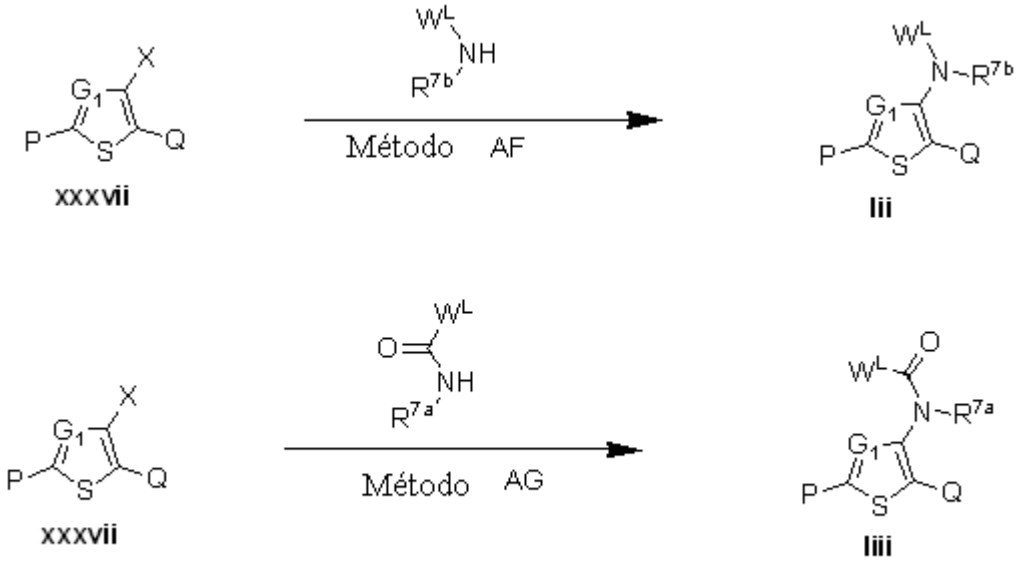
alcohol, tal como metanol, en presencia de un ácido, como HCl acuoso con un cosolvente opcional, por ejemplo dioxano a temperatura ambiente para proporcionar éteres de fórmula **il**.

[00269] **Esquema 19: Método general para introducir funcionalidad azufre**



[00270] Como se muestra en el esquema 19, la funcionalidad azufre se puede introducir en los tiazoles/tiofenos 4-halogenados **xxxvii** por una manera similar a la descripta por Rossignol et al, US2009036467. El tratamiento de **xxxvii** con tioles en presencia de un catalizador de cobre, como CuI en un solvente adecuado, tales como DMF, con una base apropiada, por ejemplo, hidróxido de sodio, a temperatura elevada da tioéteres de fórmula **l** (método AD). Los tioéteres **l** se pueden oxidar posteriormente a sulfonas **li** usando un agente oxidante adecuado, por ejemplo mCPBA en DCM (método AE).

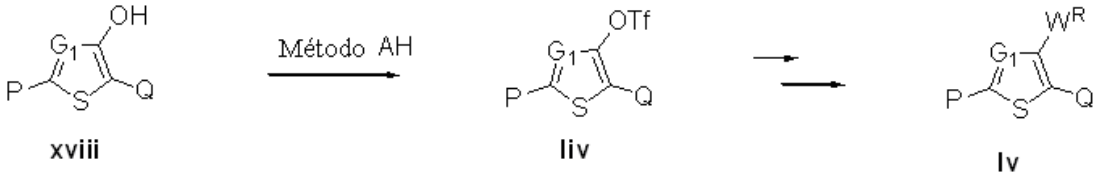
[00271] **Esquema 20: Método general para aminación /amidación catalizada con Pd de tiofenos / tiazoles 4-halogenados**



[00272] Como se muestra en el esquema 20, la funcionalidad amina o amida se puede introducir por la reacción bien conocida de aminación / amidación catalizada con Pd, llamada acoplamiento de Buchwald, de los tiofenos / tiazoles 4-halogenados **xxxvii**.

Por ejemplo, los haluros **xxxvii** se pueden tratar con aminas usando un catalizador de Pd apropiado, tales como Pd_2dba_3/BINAP, con una combinación adecuada de solvente/base, por ejemplo NaOtBu en tolueno a temperatura elevada o usando irradiación de microondas para proporcionar aminas de fórmula **lii** (método AF). El acoplamiento con las amidas también se puede realizar usando un catalizador de Pd adecuado, por ejemplo Pd_2dba_3/XantFos, con una combinación adecuada de solvente/base, como Cs_2CO_3 en dioxano a temperatura elevada o usando irradiación de microondas para dar amidas de fórmula **liii** (método AG).

[00273] **Esquema 21: Método general para la funcionalización del grupo 4-hidroxilo de derivados de tiofeno / tiazol**

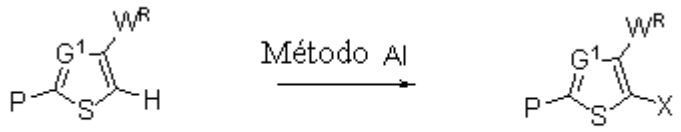


xviii liv lv

[00274] Como se muestra en el esquema 21, los 4-hidroxitiazoles o tiofenos **xviii** se pueden transformar en varios derivados de tiazol / tiofeno funcionalizados por medio de triflato **liv**.

Por ejemplo, los compuestos **xviii** se pueden transformar en triflatos **liv**, usando, *por ejemplo*, anhídrido tríflico, con piridina como base en DCM (método U). Los triflatos **liv** luego se pueden someter a reacciones de acoplamiento con aminas, ésteres borónicos, estannanos, o tioles en condiciones similares a las descriptas para los haluros análogos de los Esquemas 11 – 14 (ejemplos de la bibliografía análogos incluyen Rzasa, R. et al, Bioorg. Med. Chem. **2007**, *15*, 6574; Langille, N.F., Org. Lett. **2002**, *4*, 2485.) para proporcionar compuestos de fórmula **lv**.

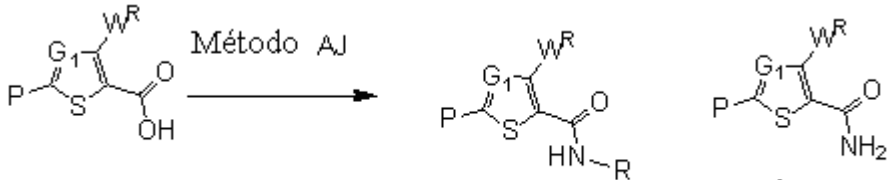
[00275] **Esquema 22: Método general para halogenación de la posición 3 de tiofeno / tiazoles.**



lvi lvii

[00276] El Esquema 22 muestra una vía general para introducir la funcionalidad de halógeno en la posición 5 no sustituida de la estructura del núcleo de tiofeno /tiazol.
La halogenación de tiazoles/ tiofenos 5-no sustituidos se puede obtener de manera similar a la informada en la bibliografía (Haelmmerle et al, Synlett **2007**, 2975). Por ejemplo, **lvi** se trata con un reactivo de halogenación generalmente conocido tal como bromo o N-bromosuccinimida en un solvente adecuado, tal como DCM para proporcionar compuestos de fórmula **lvii** (método AI).
Los tiofenos / tiazoles halogenados **lvii** se pueden usar para la reacción de transformación adicional del grupo funcional tal como se describe en el esquema 11—15.

[00277] **Esquema 23: Vía general para la síntesis de carboxamidas**

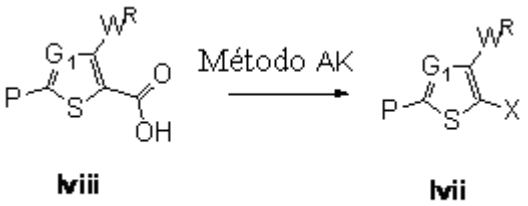


lviii **lix** **lx**

[00278] El esquema 23 muestra una vía general para preparar compuestos amida de fórmula **lix**.
Como se muestra en el esquema 23, los ácidos **lviii** se pueden tratar con aminas usando condiciones de acoplamiento estándares, tales como EDCI y HOBt en DCM para proporcionar amidas **lix** (método AJ).
Cuando se usa amoníaco como fuente de amina, se pueden obtener derivados de amida primaria **lx**, que se pueden

usar como intermediarios para la construcción de azoles como se describe en los Esquemas 25, 26, 28 y 37.

[00279] **Esquema 24: Vía general para la síntesis de 5-tiofenos / tiazoles halogenados por la reacción de Hunsdiecker**

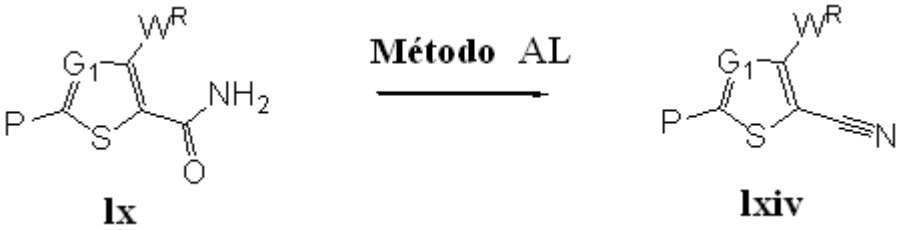


lviii **lvii**

[00280] Como se muestra en el Esquema 24, 5-tiofenos / tiazoles halogenados **lvii** se puede preparar por la reacción de Hunsdiecker de los análogos de ácido carboxílico de tiofeno /tiazol **lviii.**

Como se muestra en el esquema 24, los ácidos **xlviii** se pueden tratar con hidróxido de plata para formar una sal de plata, que se trata posteriormente con halógeno, por ejemplo bromo, en un solvente adecuado, tales como CCl_4 a temperatura elevada para formar **lvii** (método AK).

[00281] **Esquema 25: Vía general para la síntesis de 5-ciano tiofenos / tiazoles**

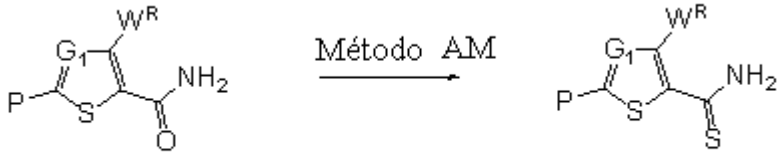


lx **lxiv**

[00282] Como se muestra en el esquema 25, las amidas **lx**, que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 23, se tratan con

cloruro de fosforilo, o reactivos similares para formar 5-ciano tiofenos / tiazoles de fórmula **lxiv** (método AL).

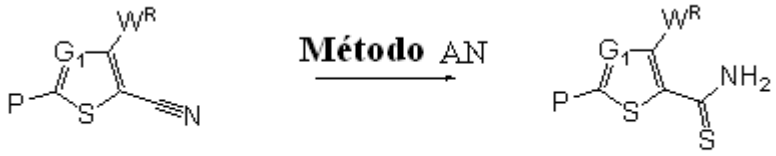
[00283] **Esquema 26: Vía general para la síntesis de tioamidas**



lx **lxv**

[00284] Como se muestra en el esquema 26, las amidas **lx**, que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 23, se tratan con un reactivo adecuado, por ejemplo reactivo de Lawesson, o P_2S_5 en un solvente adecuado, tales como tolueno a temperatura elevada para proporcionar tioamidas de fórmula **lxv** (método AM).

[00285] **Esquema 27: Vía alternativa para la síntesis de tioamidas**

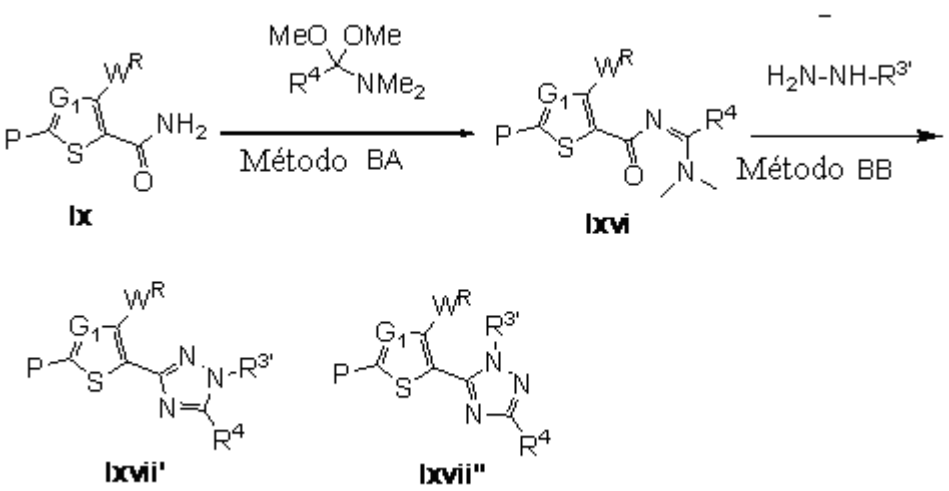


lxiv **lxv**

[00286] Como se muestra en el esquema 27, los 5-ciano tiazoles / tiofenos **lxiv**, que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 25, se tratan con un reactivo adecuado, por ejemplo, sulfuro de amonio en un solvente adecuado, tales como metanol para proporcionar tioamidas de fórmula **lxv** (método AN).

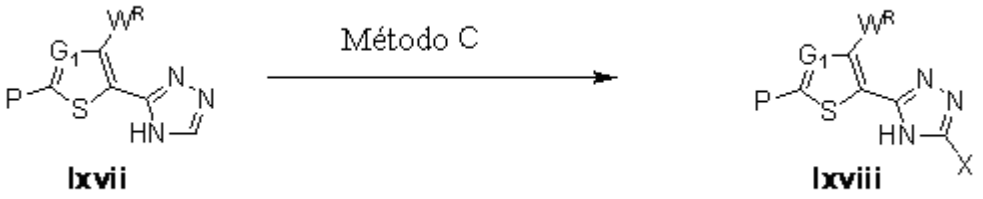
[00287] En los esquemas 28—46, se describen los procedimientos generales para la construcción de los representativos azoles como R^1.
Los Esquemas 28 –30 describen la formación del grupo 1,2,4–triazolilo como R^1.

[00288] **Esquema 28: Vía general para la construcción de 1,2,4– triazolilo**



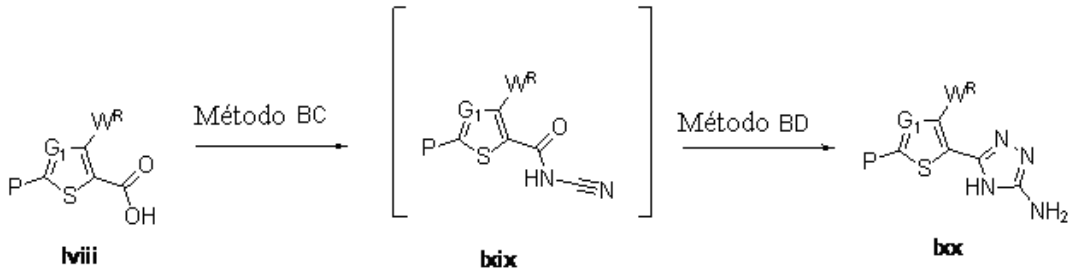
[00289] Como se muestra en el esquema 28, las amidas **lx,** que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 23, se pueden tratar con DMF–DMA a temperatura elevada o bajo irradiación de microondas (método BA) para dar amidinas intermediarias **lxvi** que se transforman en 1,2,4–triazoles **lxvii'** y **lxvii"** usando hidrazina o hidrazinas sustituidas en ácido acético a temperatura elevada o under irradiación de microondas (método BB).

[00290] **Esquema 29: Vía general para la construcción de 1,2,4–triazolil 5–halogenado**



[00291] Como se muestra en el esquema 29, los 1,2,4-triazoles **lxvii**, que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 28, se tratan con un agente halogenante adecuado, como NBS, en un solvente adecuado, por ejemplo tetraclorometano, para proporcionar los compuestos de fórmula **lxviii** (método C).

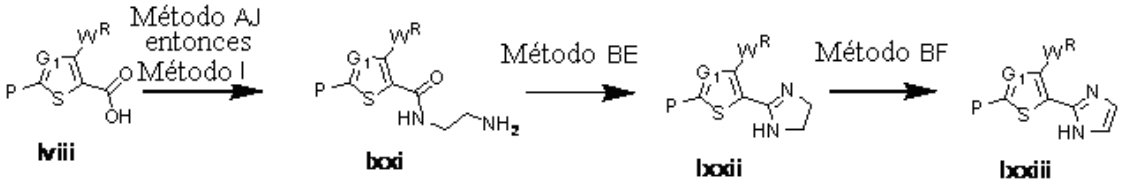
[00292] **Esquema 30: Vía general para la construcción de 5-amino-1,2,4-triazolilo**



[00293] Como se muestra en el esquema 30, los ácidos **lviii** se pueden acoplar con cianamida, por ejemplo por medio de un haluro ácido intermediario en un solvente adecuado, tal como DCM para acilcianamidas **lxix** (método BC), que a su vez se tratan con hidrazina usando condiciones apropiadas, por ejemplo ácido acético a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula **lxx** (método BD).

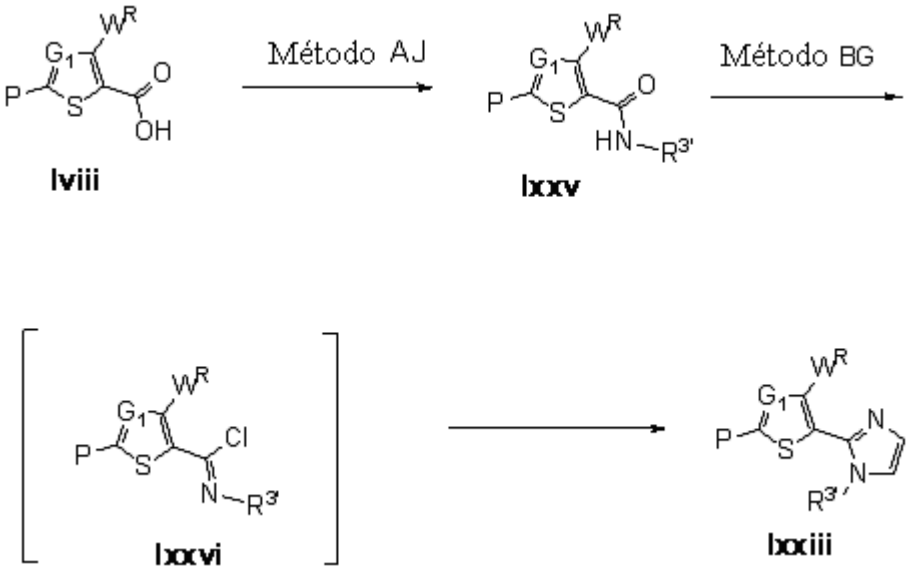
[00294] El Esquema 31—39 describe la formación de grupos 2-imidazolilo como R^1.

[00295] **Esquema 31: Vía general para la construcción de 2-imidazolilo**



[00296] Como se muestra en el esquema 31, los ácidos **lviii** se tratan con etilendiamina protegido Boc usando condiciones de acoplamiento estándares, tales como EDCI y HOBt en DCM (método AJ). El grupo protector se elimina usando un ácido apropiado, por ejemplo TFA en DCM para dar amida **lxxi** (método I). La ciclización de **lxxi** se obtiene usando condiciones adecuadas, por ejemplo $POCl_3$ (método BE) para formar dihidroimidazoles **lxxii**. Los dihidroimidazoles **lxxii** se pueden oxidar a imidazoles **lxxiii** usando un método oxidante adecuado, por ejemplo, calentamiento con Magtrieve (método BF).

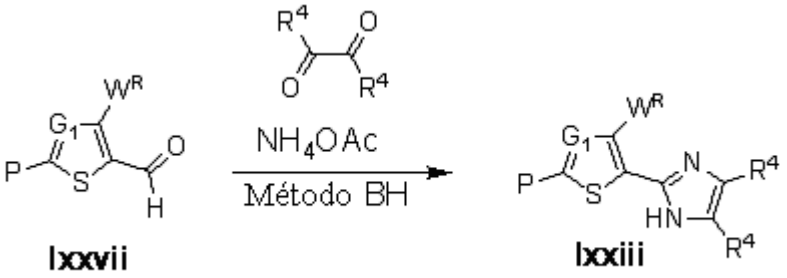
[00297] **Esquema 32: Vía alternativa para la construcción de 2-imidazolilo**



[00298] El Esquema 32 anterior muestra una vía alternativa para preparar imidazoles de fórmula **lxxiii.**

Como se muestra en el esquema 32, los ácidos **lviii** se tratan con aminas usando condiciones de acoplamiento estándares, tales como EDCI y HOBt en DCM para proporcionar amidas **lxxv** (método AJ). La ciclización de los imidazoles se puede obtener a través de un proceso en recipiente único de 3 etapas que involucra el tratamiento con pentacloruro de fósforo y HCl en dioxano para proporcionar los intermediarios cloruro de carbimidoílo **lxxvi**, que luego se pueden tratar con aminoacetaldehído dimetilacetal seguido por HCl en dioxano a temperatura elevada para dar **lxxiii** (método BG). Cuando $R^{3'}$ = alilo, bencilo o bencilo sustituido, también puede servir como un grupo protector.

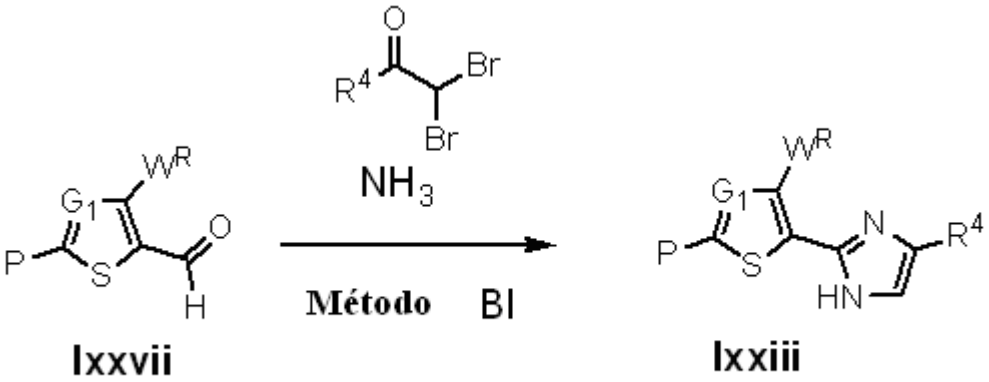
[00299] **Esquema 33: Vía alternativa para la síntesis de 2-imidazolilo**



lxxvii lxxiii

[00300] Como se muestra en el esquema 33, los aldehídos **lxxvii** se pueden condensar con compuestos de dicarbonilo, tales como dicetonas, cetoaldehídos, o glioxal con una fuente de amoníaco apropiado, tales como acetato de amonio, con ácido adecuado, tales como ácido acético en solvente tales como metanol para formar imidazoles **lxxiii** (método BH).

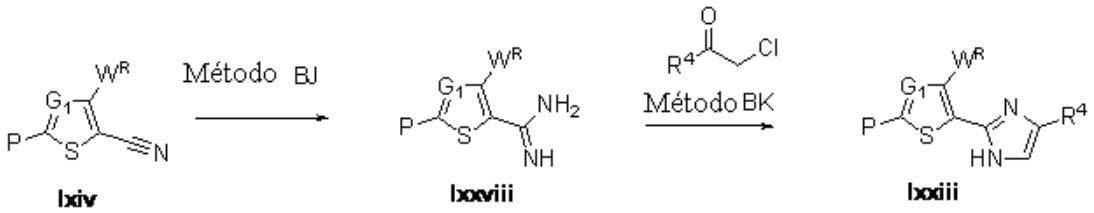
[00301] **Esquema 34: Método alternativo para la construcción de 2-imidazolilo sustituidos.**



lxxvii lxxiii

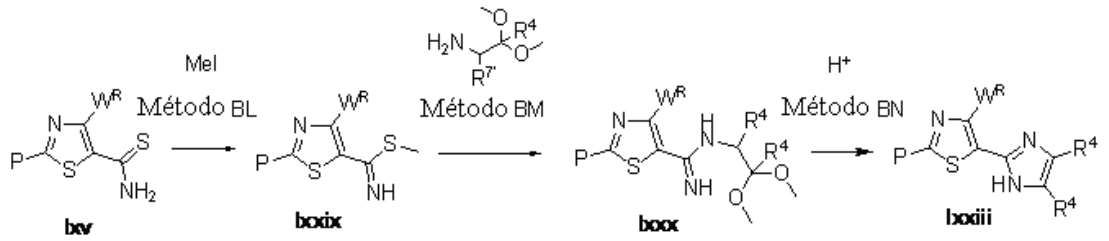
[00302] Como se muestra en el esquema 34, los aldehídos de fórmula **lxxvii** se pueden tratar con alfa, alfa-dihalo-cetonas en condiciones adecuadas, tales como hidróxido de amonio, acetato de sodio en un solvente apropiado, por ejemplo metanol y agua para proporcionar imidazoles de fórmula **lxxiii** (método BI).

[00303] **Esquema 35: Método alternativo para la construcción de 2-imidazolilo sustituido.**



[00304] Como se muestra en el esquema 35, el tratamiento de nitrilo **lxiv**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 25, con LiHMDS en una mezcla de solvente adecuada, tal como THF/éter/hexano da amidinas de fórmula **lxxviii** (método BJ) que se puede tratar con halocetonas en presencia de una base adecuada, tales como carbonato de potasio en un solvente apropiado, tales como DCM a temperatura elevada para dar imidazoles de fórmula general **lxxiii** (método BK).

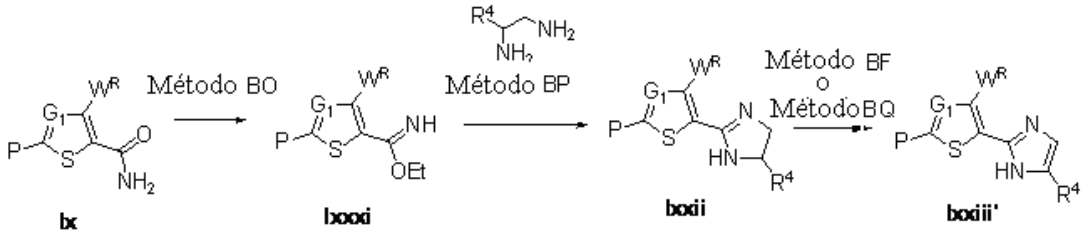
[00305] **Esquema 36: Método alternativo para la construcción de 2-imidazolilo sustituido.**



[00306] Como se muestra en el esquema 36, el tratamiento de las tioamidas **lxv**, que se pueden preparar por el procedimiento descripto en el esquema 26 o 27, con yoduro de metilo proporciona intermediarios

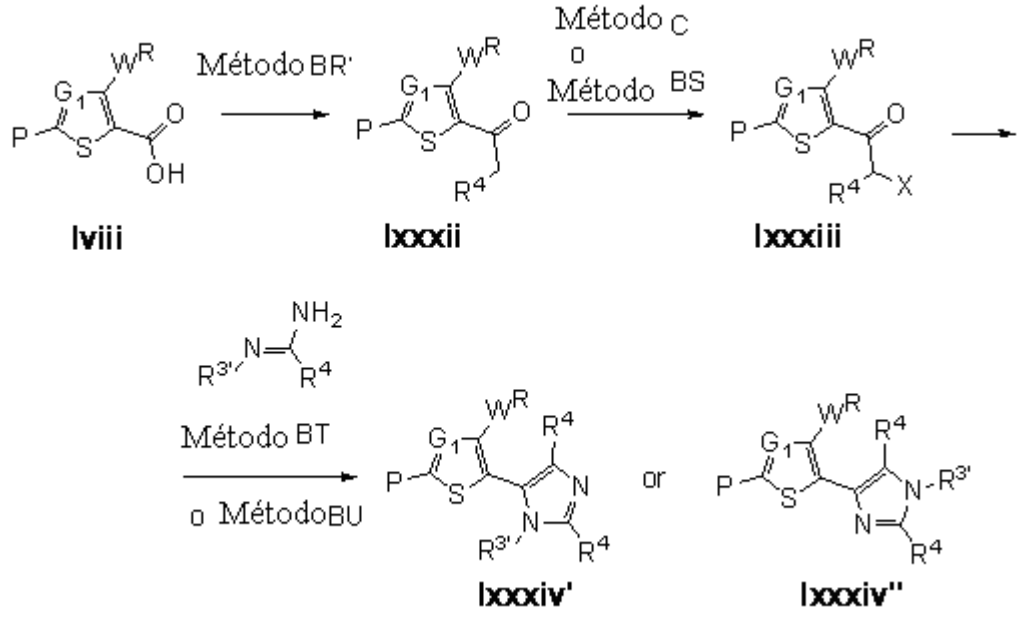
imidotioato **lxxix** (método BL), que luego se pueden tratar con aminoacetaldehído dimetil acetal opcionalmente sustituido en un solvente adecuado, como ácido acético, a temperatura elevada para proporcionar las amidinas intermediarias **lxxx** (método BM). Las amidinas **lxxx** luego se pueden tratar con un ácido, tal como HCl acuoso y un cosolvente adecuado, como etanol, a temperatura elevada para dar imidazoles de fórmula **lxxiii** (método BN).

[00307] Esquema 37: Método alternativo para la construcción de 2-imidazolilo sustituido.



[00308] Como se muestra en el esquema 37, el tratamiento de amidas **lx**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 23, con un agente alquilante, tal como reactivo de Meerwein, en DCM (método BO) proporciona iminoésteres **lxxxi**, que luego se pueden tratar con diaminas usando las condiciones apropiadas, por ejemplo etanol a temperatura elevada (método BP) para formar dihidroimidazoles **lxxii**, que luego se pueden oxidar de una misma manera que en el método BF descripto en el Esquema 31, o cuando R^4 es un grupo saliente apropiado, la eliminación se puede llevar a cabo usando una base, tal como DBU en DCM (método BQ).

[00309] Esquema 38: Vía general para la construcción de 4 (5)-imidazolilo sustituido.



lviii **lxxxii** **lxxxiii**

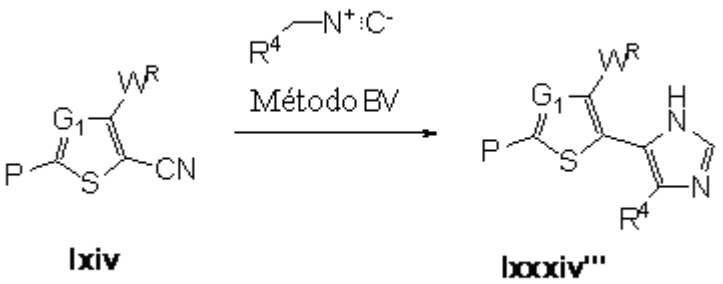
lxxxiv' **lxxxiv''**

[00310] Como se muestra en el esquema 38, los ácidos **lviii** se puede transformar a cetonas **lxxxii** usando una secuencia de síntesis adecuada, por ejemplo a través de un acoplamiento con *N*,*O*–dimetilhidroxilamina y posterior tratamiento de las amidas Weinreb resultantes con reactivos de alquillitio o Grignard en un solvente adecuado, como THF (método BR).

Las cetonas **lxxxii** luego se halogenan con un reactivo adecuado, tales como bromo o NBS en un solvente apropiado, como DCM (método C) para formar cetonas alfa halogenados **lxxxiii** (X = halógeno). En forma alternativa, el tratamiento de cetonas **lxxxii** con un reactivo sulfonilante oxidativo adecuado, como hidroxi(tosiloxi)yodobenceno usando condiciones adecuadas, por ejemplo calentamiento en acetonitrilo (método AS) proporcionan ésteres de sulfonilo de fórmula **lxxxiii** (X = OSO_2R).

El tratamiento de **lxxxiii** con reactivos de amidina en presencia de a base adecuada, como carbonato de potasio en un solvente adecuado, tales como mezcla de THF–agua a temperatura elevada o irradiación de microondas suministra los imidazoles finales **lxxxiv'** y **lxxxiv"** (método BT). En forma alternativa, los compuestos **lxxxiii** se pueden tratar con gran exceso de amidas, tales como formamida usando irradiación de microondas para proporcionar imidazoles **lxxxiv'**y **lxxxiv"** (método BU).

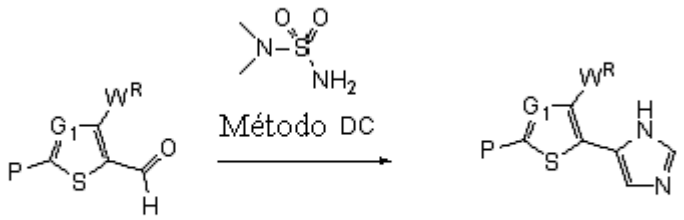
[00311] **Esquema 39: Método alternativo para la construcción de 4 (5)–imidazolilo sustituidos.**



lxiv **lxxxiv'"**

[00312] Como se muestra en el esquema 39, el tratamiento de nitrilos **lxiv**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 25, con isocianatos en presencia de a base adecuada, tal como tOBuK, en un solvente adecuado, por ejemplo THF da imidazoles de fórmula **lxxxiv'"**. método BV).

[00313] **Esquema 40: Método alternativo para la construcción de 4–imidazolil.**

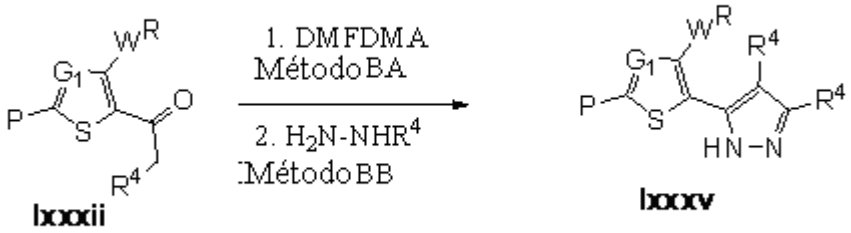


lxxvii **lxxxiv**

[00314] Como se muestra en el esquema 40, el tratamiento de aldehídos **lxxvii** con N,N-dimetilsulfonamida a temperatura elevada en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno, para permitir la extracción azeotrópica de agua puede proporcionar las iminas intermediarias, que se tratan con TOSMIC, una base adecuada, como carbonato de potasio en un solvente adecuado, tales como DME a temperatura elevada para proporcionar imidazolsulfonamidas intermediarias, que se pueden hidrolizar a imidazoles **lxxxiv** con un ácido, por ejemplo HBr acuoso a temperatura elevada (método DC).

[00315] Los Esquemas 41 y 42 describen los procedimientos para introducir un grupo pirazolilo.

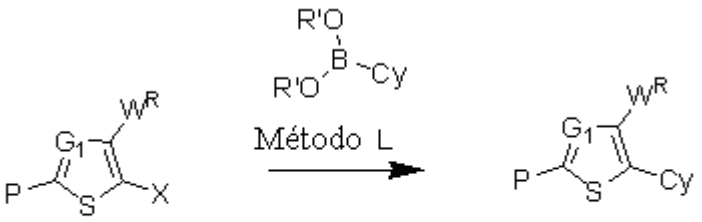
[00316] **Esquema 41: Vía general para la construcción de 3 (5)-pirazolilo.**



lxxxii lxxxv

[00317] Como se muestra en el esquema 41, cetonas **lxxxii**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 38, se tratan con DMF-DMA para proporcionar enaminas intermediarias (método BA) seguido por la reacción con hidrazina sustituida, o hidrato de hidracina en un solvente adecuado, por ejemplo ácido acético, para dar pirazoles **lxxxv** (método BB).

[00318] **Esquena 42: Vía general para la introducción del grupo heteroaromático.**

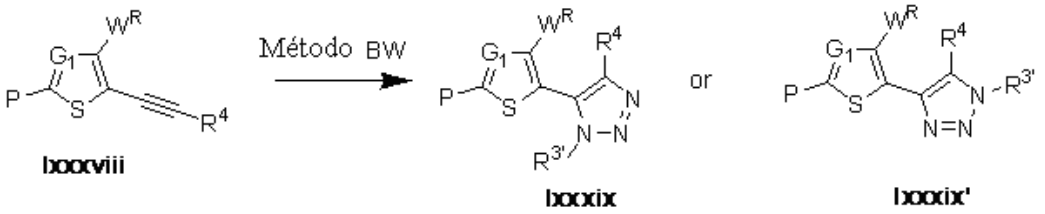


lvii lxxxvi

[00319] Como se muestra en el esquema 42, haluros **lvii**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 24, se tratan con ácidos o ésteres heteroaril borónicos, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, usando a base, tales como carbonato de cesio en un solvente adecuado,

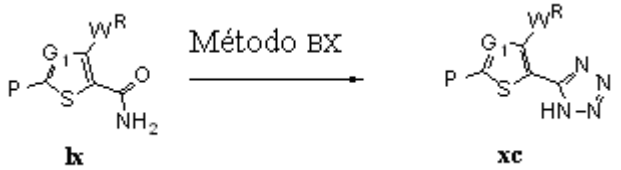
como mezcla de dioxano–agua a temperatura elevada para proporcionar compuestos de fórmula **lxxxvi** (método L).

[00320] **Esquema 43: Vía general para la construcción de 1,2,3–triazolilo.**



[00321] Como se muestra en el esquema 43, alquinos **lxxxviii**, que se puede preparar por la reacción de acoplamiento de Stille o Sonogashira conocida en que un haluro **lvii**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 24, y un derivado apropiado del derivado de alquino se puede tratar con azidas, un solvente inorgánico u orgánico adecuado, tales como dioxano, a temperatura elevada para proporcionar triazoles de fórmula **lxxxix** y **lxxxix'** (método BW).

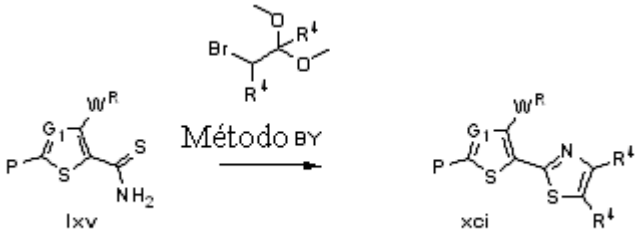
[00322] **Esquema 44: Vía general para la construcción de tetrazolilo.**



[00323] Como se muestra en el esquema 44, amidas **lx**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 23, se puede tratar con una fuente de azida, por ejemplo azida sódica usando un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo tetracloruro de silicio en

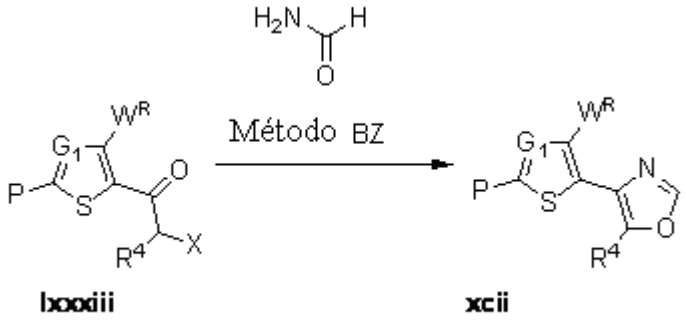
un solvente apropiado, tales como acetonitrilo para dar tetrazoles **xc** (método BX).

[00324] **Esquema 45: Vía general para la construcción de 2-tiazolilo.**



[00325] Como se muestra en el esquema 45, las tioamidas **lxv**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 26 o 27, se tratan con bromoacetaldehído dimetil acetales sustituidos para proporcionar tiazoles de fórmula **xci** (método BY).

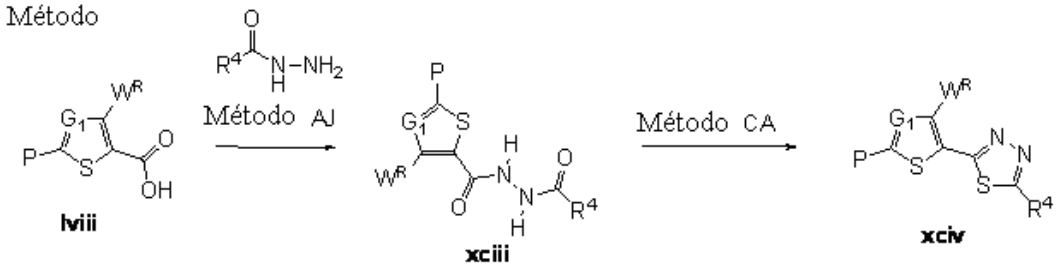
[00326] **Esquema 46: Vía general para la construcción de 4-oxazolilo**



[00327] Como se muestra en el esquema 46, alfa halogenados cetonas **lxxxiii**, que se puede preparar por el procedimiento descripto en el esquema 38, se puede tratar con formamida a temperatura elevada o irradiación

de microondas para proporcionar los 4-oxazoles finales **xcii** (método BZ).

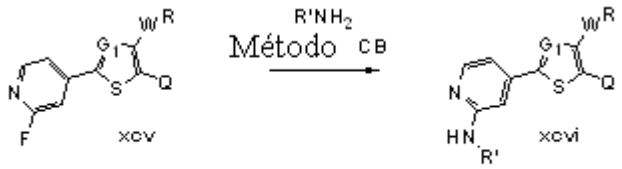
[00328] Esquema 47: Vía general para la construcción de 1,3,4-tiadiazolilo



[00329] Como se muestra en el esquema 47, ácidos **lviii** se acoplan con acilhidrazinas usando condiciones de acoplamiento estándares, tales como EDCI, HOBt, DMF a temperatura elevada para proporcionar intermediarios **xciii** (método AJ), que se tratan con reactivo de Lawesson usando condiciones adecuadas, por ejemplo en tolueno bajo reflujo para proporcionar tiadiazoles **xciv** (método CA).

[00330] El Esquema 48—51 describe el procedimiento general para la transformación del grupo funcional en HY.

[00331] Esquema 48: Método general para la introducción del grupo amino a 2-fluoropiridilo



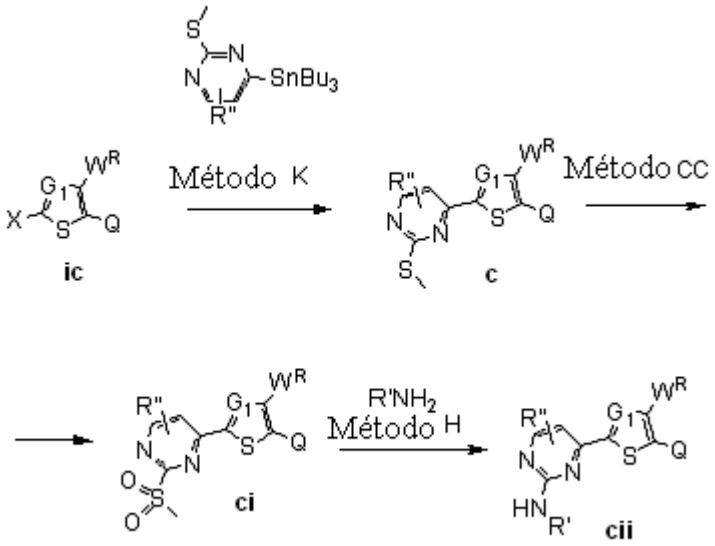
[00332] El Esquema 48 muestra una vía general para la transformación de 2-fluoropiridilo a aminopiridilo sustituido en 2 para dar los compuestos de fórmula **xcvi**.
Como se muestra en el esquema 48, compuestos **xcv** se pueden tratar con aminas a temperatura elevada o bajo irradiación de microondas para dar 2-aminopiridinas **xcvi** (método CB).

[00333] **Esquema 49: Método general para la introducción de 2-acilaminopiridinas por la reacción de Buchwald**



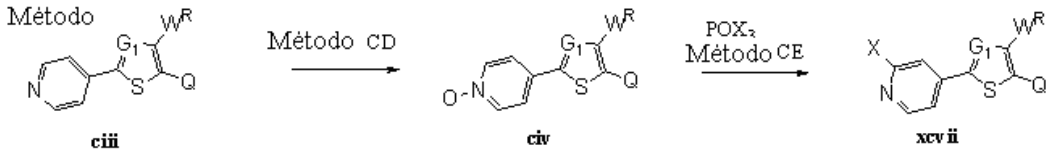
[00334] EL Esquema 49 muestra una vía general para la transformación de 2-halopiridilo a 2-acilaminopiridilo por la reacción de Buchwald para dar los compuestos fórmula **xcviii**.
Como se muestra en el esquema 49, los compuestos **xcvii** se pueden tratar con amidas o carboxamidas en presencia de un catalizador adecuado, tales como Pd_2dba_3, XantFos, base como carbonato de cesio en un solvente apropiado, por ejemplo dioxano a temperatura elevada o bajo irradiación de microondas para dar acilaminopiridinas **xcviii** (método AG).

[00335] **Esquema 50: Método general para la síntesis de 2-aminopirimidil tiofeno / tiazol**



[00336] Como se muestra en el esquema 50, los compuestos **ic** se puede acoplar con estannanos en condiciones adecuadas, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en dioxano a temperatura elevada para dar los compuestos **c** (método K).
Oxidación de tioéteres **c** a sulfonas **ci** se puede obtener usando un oxidante adecuado, por ejemplo mCPBA en DCM (método CC).
El grupo metansulfonilo de las sulfonas **ci** se puede desplazar por el tratamiento con aminas en un solvente adecuado, por ejemplo THF para proporcionar 2-aminopirimidinas **cii** (método H).

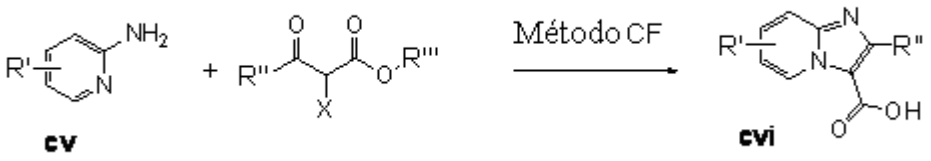
[00337] **Esquema 51: Método general para la introducción del sustituyente 2-halo en el grupo 4-piridilo**



[00338] El Esquema 51 muestra una vía general para la transformación de los compuestos 4-piridilo a 2-halo-4-piridilo de la fórmula **xcvii.**
Como se muestra en el esquema 51, compuestos **ciii** se pueden tratar con un oxidante, por ejemplo mCPBA en un solvente adecuado, tales como DCM para proporcionar intermediario N-óxidos **civ** (método CD), que se puede halogenar en la posición 2 usando haluros de fosforilo, por ejemplo cloruro de fosforilo, a temperatura elevada para proporcionar compuestos de fórmula **xcvii** (método CE).

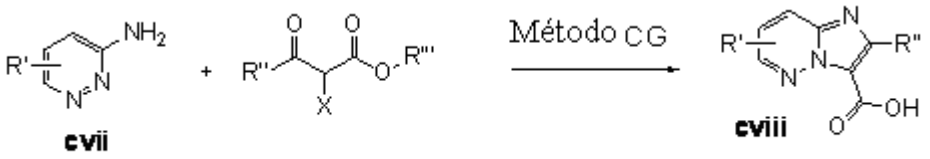
[00339] Los Esquemas 52—58 describen los procedimientos para la síntesis de los bloques de construcción para HY.

[00340] **Esquema 52: Método general para la síntesis de los bloques de construcción de imidazo[1,2-a]piridina.**



[00341] El Esquema 52 muestra un método general para la síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas **cvi**. Como se muestra en el esquema 52, las 2-aminopiridinas **cv** se pueden condensar con beta-cetoésteres alfa halogenados en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a temperatura elevada para proporcionar intermediario ésteres, que se hidrolizan usando condiciones estándares, tales como hidróxido de sodio acuoso en THF seguido por desarrollo ácido para dar ácidos **cvi** (método CF).

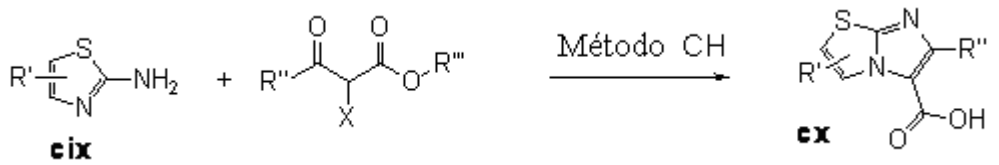
[00342] **Esquema 53: Método general para la síntesis de bloques de construcción de imidazo[1,2-b]piridazina**



[00343] Esquema 53 muestra un método general para la síntesis de imidazo[1,2-b]piridazinas **cviii**.

Como se muestra en el esquema 53, 2-aminopiridazinas **cvii** se pueden condensar beta-cetoésteres con α-halogenados en un solvente adecuado, por ejemplo etanol a temperatura elevada para proporcionar intermediario ésteres, que se hidrolizan usando condiciones estándares, tales como hidróxido de sodio acuoso en THF seguido por desarrollo ácido para dar ácidos **cviii** (método CG).

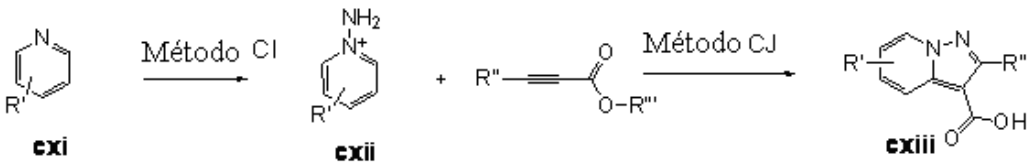
[00344] **Esquema 54: Método general para la síntesis de de bloques de construcción de imidazo[2,1-b][1,3]tiazol**



[00345] El Esquema 54 muestra un método general para la síntesis de imidazo[2,1-b][1,3]tiazoles **cx**.

Como se muestra en el esquema 54, los 2-aminotiazoles **cix** se pueden condensar con β-cetoésteres α-halogenados en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, una temperatura elevada para proporcionar intermediario ésteres, que se puede hidrolizar usando condiciones estándares, tales como hidróxido de sodio acuoso en THF seguido por desarrollo ácido para dar ácidos **cx** (método CH).

[00346] **Esquema 55: Método general para la síntesis de bloques de construcción de pirazolo[1,5-a]piridina**



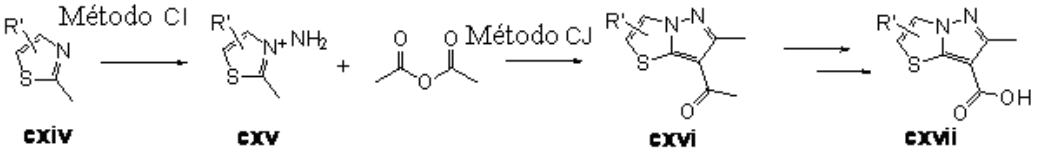
[00347] El Esquema 55 muestra un método general para la síntesis de pirazolo[1,5-a]piridinas **cxiii**.

Como se muestra en el esquema 55, las piridinas **cxi** se pueden *N*-aminar con un agente adecuado, tales como *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina usando condiciones apropiadas, por ejemplo tolueno o acetato de etilo como solvente (método CI).

Las sales de *N*-aminopiridinio resultantes **cxii** luego se

pueden condensar con ésteres de ácido alquinilcarboxílico con una base adecuada, tales como carbonato de potasio en un solvente adecuado, por ejemplo DMF para proporcionar intermediario ésteres, que se pueden hidrolizar usando condiciones estándares, tales como hidróxido de sodio acuoso en THF seguido por desarrollo ácido para dar ácidos **cxiii** (método CJ).

[00348] Esquema 56: Método general para la síntesis de bloques de construcción de pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol



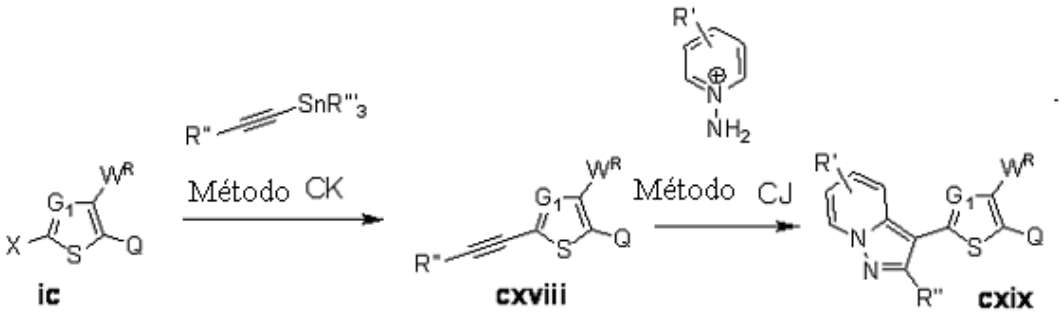
[00349] El Esquema 56 muestra un método general para la síntesis de pirazolo[5,1-b][1,3]tiazoles **cxvii**.

Como se muestra en el esquema 56, 2-metiltiazoles **cxiv** se pueden *N*-aminar con un agente adecuado, tales como *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina usando condiciones apropiadas, por ejemplo tolueno o acetato de etilo como solvente (método CI).

Las sales *N*-aminotiazolio **cxv** luego se pueden condensar con anhídrido acético y acetato de potasio a temperatura elevada para proporcionar intermediario metilcetona **cxvi** (método CJ), que se pueden convertir al residuo de ácido carboxílico **cxvii** por transformación de metil cetona funcional bien conocida a ácido carboxílico.

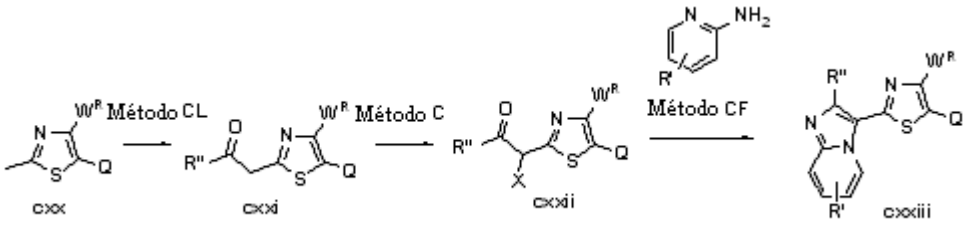
[00350] Esquema 57: Método alternativo para la síntesis de derivados de pirazolo[5,1-

b][1,3]tiazol



[00351] El Esquema 57 muestra an método alternativo para la síntesis de pirazolopiridinas **cxix**. Como se muestra en el esquema 57, haluros **ic** se tratan con alquinl estannanos en presencia de catalizadores adecuados, tales como $Pd(PF_3)_4$, CuI, con LiCl en un solvente apropiado, como dioxano a temperatura elevada para dar alquinos de fórmula **cxviii** (método CK). Alquinos **cxviii** luego se acoplan con sales *N*–aminopiridinio con una base, como carbonato de potasio en un solvente adecuado, por ejemplo DMF para proporcionar compuestos de fórmula **cxix** (método CJ).

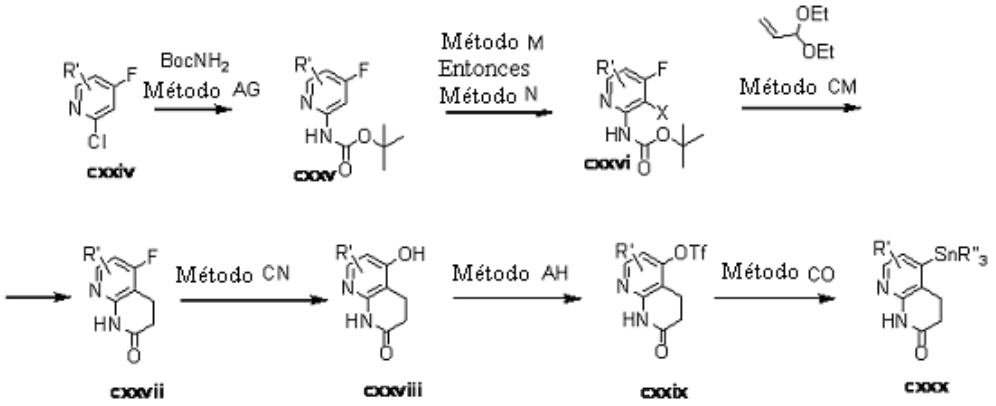
[00352] **Esquema 58: Método alternativo para la síntesis de bloques de construcción de imidazo[1,2–a]piridina.**



[00353] El Esquema 58 muestra un método alternativo para la síntesis de imidazolopiridinas **cxxiii**.

Como se muestra en el esquema 58, 2-metiltiazoles **cxx** se pueden desprotonar con un reactivo adecuado, tales como *n*-BuLi y posteriormente tratar con amidas de Weinreb en un solvente adecuado, tales como THF para dar cetonas **cxxi** (método CL). La halogenación de cetonas se puede obtener usando condiciones estándares, por ejemplo NBS en DCM (método C) y las halocetonas **cxxii** resultantes luego se tratan con aminopiridinas en un solvente adecuado, por ejemplo etanol a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula **cxxiii** (método CF).

[00354] **Esquema 59: Método general para la síntesis de bloques de construcción de lactama bicíclica**

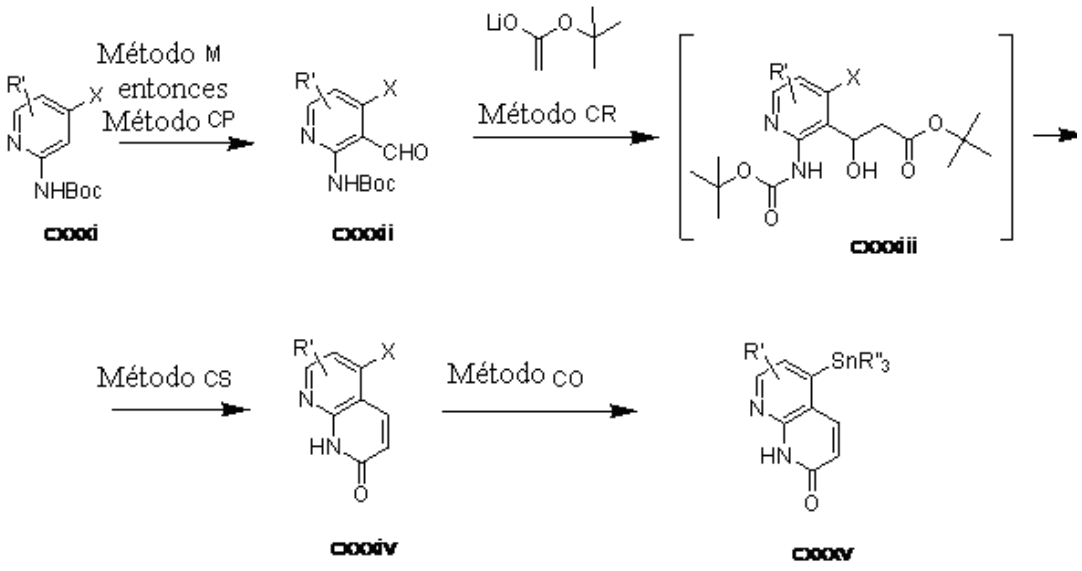


[00355] El Esquema 59 muestra un método general para la síntesis de bloques de construcción de lactama bicíclica **cxxix** y **cxxx**. Como se muestra en el esquema 59, las 2-cloro-4-fluoropiridinas sustituidas se pueden amidar, por ejemplo con $BocNH_2$, Pd_2dba_3 y un

ligando adecuado, tales como X-Fos en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio en un solvente apropiado, como dioxano para proporcionar 2-aminopiridinas protegidas con Boc **cxxv** (método AG). Los compuestos **cxxv** se pueden desprotonar, por ejemplo usando *n*-BuLi/TMEDA en THF a temperatura baja (método M) y luego se inactivan con una molécula de halógeno, tales como yodo en THF (método N) para dar compuestos halogenados **cxxvi**. Los compuestos **cxxvi** se pueden acoplar con dietoxipropeno usando un catalizador de Pd adecuado, tales como Di-mu-clorobis[5-hidroxi-2-[1-(hidroxiimino-kappaN)etil]fenil-kappaC]paladio(II) dímero con una base apropiada, como *N,N*-diisopropiletilamina en un solvente adecuado, por ejemplo mezcla de DMF-agua (método CM) para proporcionar lactamas de fórmula **cxxvii**. La transformación de fluoro **cxxvii** en análogos de hidroxilo **cxxviii** se pueden llevar a cabo usando a procedimiento estándar, por ejemplo tratamiento con alcohol bencílico en presencia de una base, tal como hidruro de sodio a temperatura elevada y posterior desbencilación, tal como usando hidrogenación con catalizador de Pd/C en un solvente adecuado, tal como etanol (método CN). Los triflatos **cxxix** se pueden formar por el tratamiento de **cxxviii** en un reactivo adecuado, por ejemplo anhídrido tríflico usando condiciones apropiadas, tales como piridina como una base en DCM (método AH). Los triflatos **cxxix** se pueden acoplar con estannanos **xxix**, obtenidos en el Esquema 6 usando en condiciones de Stille estándares (método K). En forma alternativa, los triflatos **cxxix** se pueden transformar en estannanos **cxxx** usando un método

adecuado, tal como calentamiento con hexametildistannano, $Pd(PF_3)_4$ en un solvente adecuado, como THF (método CO). Los estannanos **cxxx** luego se pueden acoplar con haluros de tiofeno/tiazol **ic**, que se puede preparar por los procedimientos descriptos en los esquemas 3, 5, 6 usando en condiciones de Stille estándar (método K).

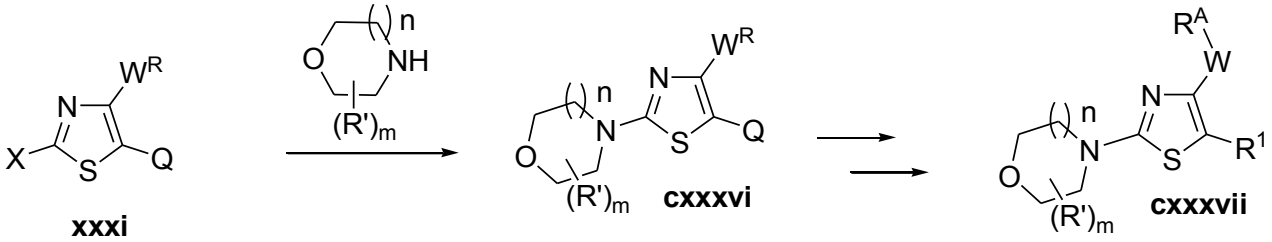
[00356] Esquema 60: Método alternativo para la síntesis de bloques de construcción de lactama bicíclica



[00357] El Esquema 60 muestra un método alternativo para la síntesis de bloques de construcción de lactama bicíclica **cxxxv**. Como se muestra en el esquema 60, los compuestos **cxxxi** se pueden desprotonar con un reactivo adecuado, tales como *n*–BuLi en THF a temperatura baja (método M) y luego tratar con DMF para producir carbaldehídos **cxxxii** (método CP). El grupo aldehído en **cxxxii** luego se puede tratar con enolato generado a

partir de *t*-Butilacetato y LDA en un solvente adecuado, tal como THF a temperatura baja (método CR) para el intermediario β-hidroxiésteres **cxxxiii** que se puede ciclar a lactamas **cxxxiv** usando un ácido, tal como HCl, en agua a temperatura elevada (método CS). Los haluros **cxxxiv** se pueden acoplar con estannanos **xxix**, obtenidos en el Esquema 6 usando condiciones de Stille estándares (método K). En forma alternativa, la transformación de haluros de arilo **cxxxiv** a estannanos **cxxxv** se puede realizar usando hexametildistannano, $Pd(PF_3)_4$ en un solvente adecuado, como THF (método CO). Los estannanos **cxxxv** luego se pueden acoplar con haluros de tiofeno/tiazol **ic**, que se pueden preparar por los procedimientos descriptos en los esquemas 3, 5, 6 usando en condiciones de Stille estándares (método K).

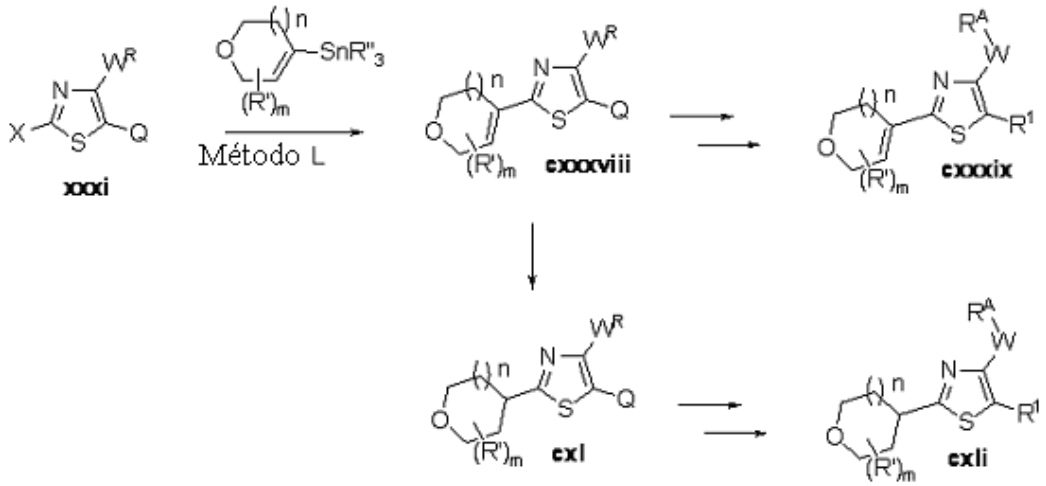
[00358] **Esquema 61: Método general para la preparación de 2-aminotiazoles**



[00359] El Esquema 61 muestra un método general para la preparación de compuestos de fórmula **cxxxvii**. Como se muestra en el esquema 61, los 2-halotiazoles se tratan con aminas a temperatura elevada, tanto puro como en un solvente adecuado, tales como NMP con una base apropiada, por ejemplo K_2CO_3 (método H) para proporcionar 2-aminotiazoles **cxxxvi**, que se pueden

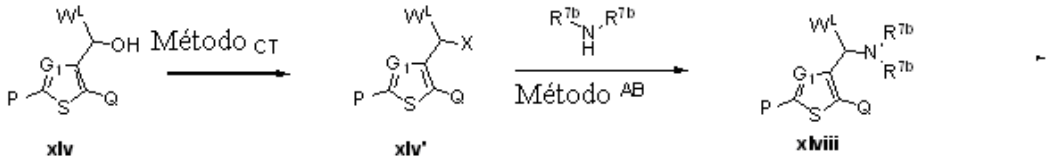
transformar adicionalmente a los compuestos **cxxxvii** usando métodos conocidos generalmente.

[00360] **Esquema 62: Método general para acoplamiento de halotiazoles con vinilestannanos**



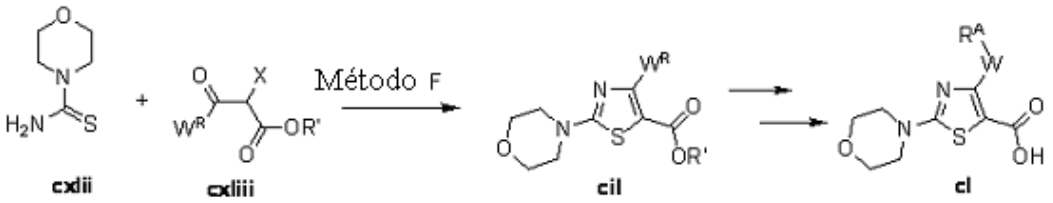
[00361] El Esquema 62 muestra un método general para la preparación de compuestos de fórmula **cxxxix** y **cxli**. Como se muestra en el esquema 62, los compuestos **xxxi** se pueden acoplar con vinilestananos en condiciones adecuadas, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en dioxano a temperatura elevada para dar alquenos **cxxxviii** (método K), que se pueden transformar adicionalmente a compuestos **cxxxix** por métodos conocidos generalmente. En forma alternativa, la hidrogenación de **cxxxviii**, por ejemplo usando Pd/C como catalizador en un solvente adecuado, tal como etanol (método V) puede proporcionar compuestos **cxl**, que se pueden transformar adicionalmente a **cxli** by métodos conocidos generalmente.

[00362] **Esquema 71: Método general para la síntesis de aminas**



[00363] El Esquema 71 muestra un método general para la síntesis de aminas **xlviii.** Como se muestra en el Esquema 71, alcoholes **xlv** se pueden transformar a haluros **xlv'** usando el tratamiento con un reactivo adecuado, tal como PCl_5 en un solvente adecuado, tal como DCM. Los haluros **xlv'** luego se tratan con las aminas a temperatura elevada para proporcionar aminas blanco **xlviii** (método AB).

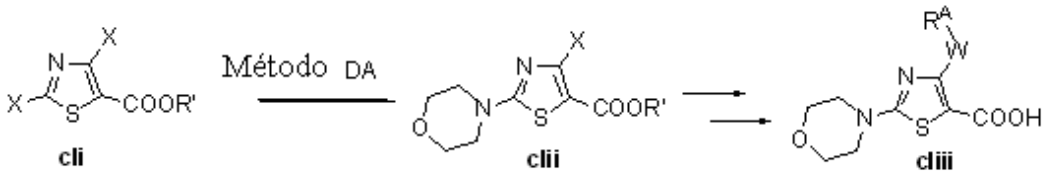
[00364] **Esquema 63: Método general para la síntesis de tiazoles sustituidos**



[00365] El Esquema 63 muestra una vía general para la síntesis de compuestos de fórmula **cl.** La tioamida **cxlii** se puede tratar con alfa halogenados carbonil compuestos **cxliii** en un solvente adecuado, tales como isopropanol a temperatura elevada para dar tiazoles **cil.** (método F). Una reacción de conversión de **cil** a los compuestos **cl** se pueden realizar por una combinación de

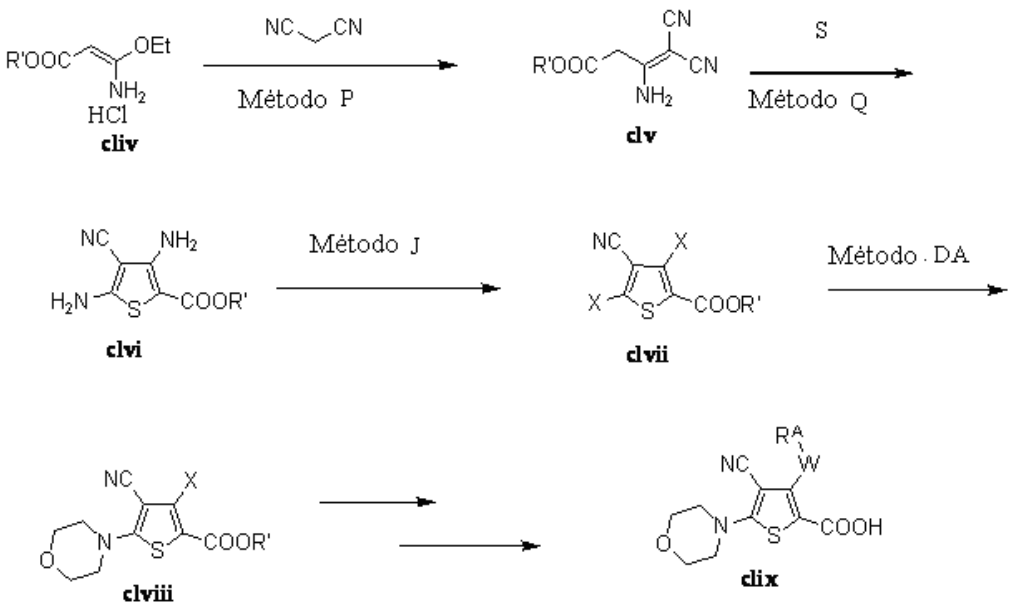
reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido.

[00366] **Esquema 64: Método general para la introducción de morfolina en la posición 2 del núcleo tiazol.**



[00367] El Esquema 64 muestra una vía general para introducir morfolina en la posición 2 de la estructura del núcleo tiazol. Los ésteres de dihalotiazol, tales como 2,4-dibromo-5-tiazolcarboxilato de metilo se pueden tratar con morfolina a temperatura elevada, con una base adecuada, tales como carbonato de cesio en THF u otro solvente apropiado (método DA) para proporcionar compuestos de fórmula **clii**. Los compuestos **clii** luego se pueden transformar en compuestos **cliii** usando reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido.

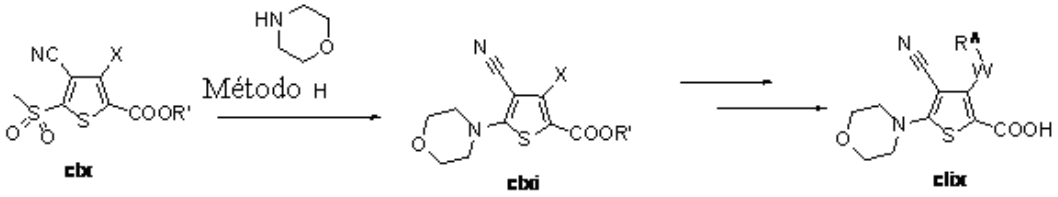
[00368] **Esquema 65: Método general para la síntesis de 3-cianotiofenos**



[00369] El Esquema 65 describe el procedimiento para la síntesis de 3-cianotiofenos **clix**. La alcoxietenamina sustituida **cliv** se puede tratar con malononitrilo en presencia de una base adecuada, tal como TEA, en un solvente adecuado, como cloroformo, a temperatura elevada para proporcionar aminoetilen malononitrilos sustituidos **clv** (método P), que se tratan con azufre en condiciones adecuadas, tales como DMF y temperatura elevada, para dar diaminocianotiofenos **xclvi** (método Q). Las diaminas **clvi** luego se pueden someter a la reacción de Sandmeyer usando reactivos apropiados, tales como bromuro de cobre (II), nitrito de amilo en ACN a temperatura elevada (método J) para proporcionar compuestos de fórmula **clvii**. Los dihalocianotiofenos luego se pueden tratar con morfolina a temperatura elevada, con una base adecuada, tales como carbonato de cesio en THF u otro solvente apropiado (método DA) para proporcionar compuestos de fórmula **clviii**. Los compuestos

clviii luego se pueden transformar en compuestos **clvix** usando reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido.

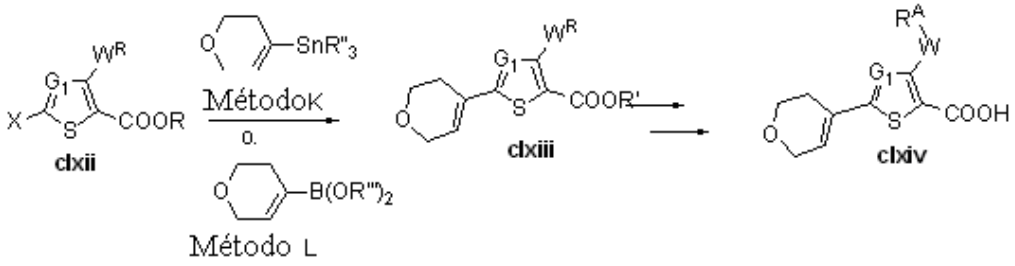
[00370] Esquema 66: Método alternativo para la síntesis de cianotiofenos



[00371] El Esquema 66 describe un procedimiento para la introducción de morfolina a análogos de 3-cianotiofeno. Como se muestra en el esquema 66, las sulfonas de fórmula **clx** (los ejemplos de síntesis se dan en Mansanet et al, WO 2005070916) se pueden tratar con morfolina en un solvente adecuado, *por ejemplo*, THF, a temperatura elevada (método H) para dar **clxi**. Las reacciones de conversión de **clxi** a los compuestos **clix** se pueden realizar, por ejemplo, por una combinación de reacciones de conversión del grupo funcional generalmente conocido.

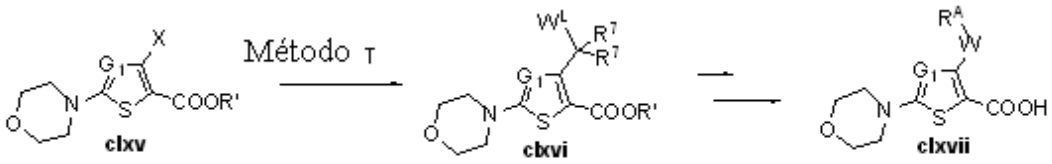
[00372] Esquema 67: Método general para acoplamiento de halotiofenos/ tiazoles con

vinilestannanos / ésteres borónicos



[00373] El Esquema 67 muestra un método general para la preparación de compuestos de fórmula **clxiv**. Como se muestra en el esquema 67, los compuestos **clxii** se pueden acoplar con vinilestananos en condiciones adecuadas, por ejemplo $Pd(PF_3)_4$, CuI, LiCl en dioxano a temperatura elevada para dar alquenos **clxiii** (método K). En forma alternativa, se pueden usar las condiciones de Suzuki, tales como $Pd(PF_3)_4$, $CsCO_3$, dioxano a temperatura elevada (método L). Los compuestos **clxiii** luego se pueden transformar adicionalmente en los compuestos **clxiv** por métodos conocidos generalmente.

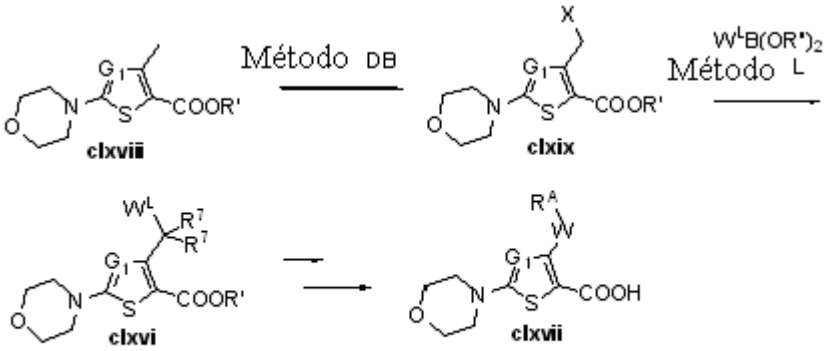
[00374] **Esquema 68: Método general para introducir la funcionalidad carbono en tiofenos / tiazoles halogenados.**



[00375] Como se muestra en el esquema 68 la funcionalidad carbono se puede introducir por la técnica de acoplamiento cruzado de Negishi bien conocida.

Los tiofenos / tiazoles halogenados **clxv** se pueden tratar con haluros de alquil zinc usando catalizador de Pd, tales como Pd(tBu$_3$P)$_2$ en condiciones de acoplamiento cruzado de Negishi estándares, tales como THF a temperatura elevada (método T) para proporcionar compuestos **clxvi**, que se pueden transformar adicionalmente a los compuestos **clxvii** usando métodos generalmente conocidos.

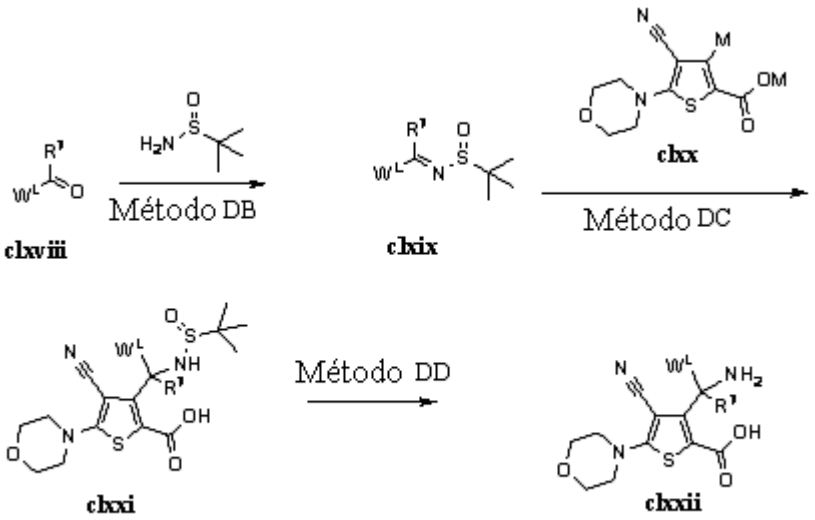
[00376] Esquema 69: Método alternativo para introducir funcionalidad carbono en tiofenos / tiazoles.



[00377] Como se muestra en el esquema 69, el sustituyente metilo de los tiofenos/tiazoles **clxviii** se puede halogenar usando un reactivo adecuado, por ejemplo NBS con una fuente de radical, tales como AIBN en un solvente apropiado, como DCM (método DB) para proporcionar haluros **clxix**. Los haluros **clxix** luego se pueden acoplar con ácidos o ésteres borónicos usando la bien conocida técnica de acoplamiento cruzado de Suzuki, por ejemplo Pd(PF$_3$)$_4$, Cs$_2$CO$_3$, dioxano–agua a temperatura elevada (método L) para proporcionar compuestos **clxvi**,

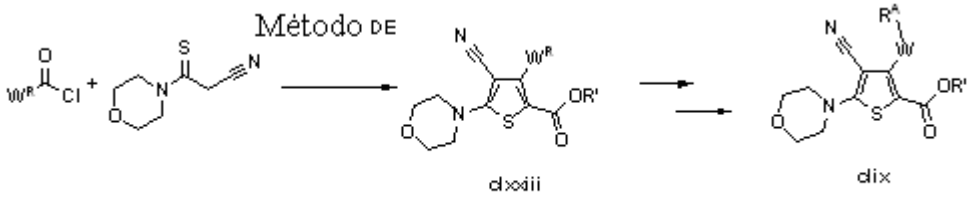
que se pueden transformar adicionalmente a los compuestos **clxvii** usando métodos generalmente conocidos.

[00378] **Esquema 70: Método general para la síntesis de amino ácidos**



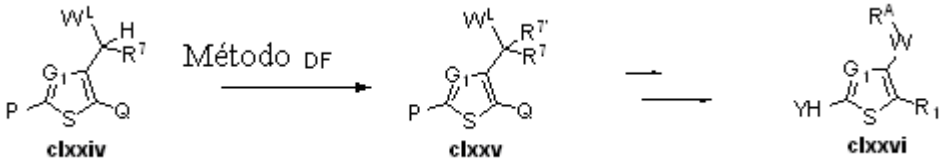
[00379] Como se muestra en el esquema 70, los aldehídos o cetonas **clxx** se pueden tratar con 2-Metil-2-propanesulfinamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como $Ti(OiPr)_4$ en THF anhidro, u otro solvente adecuado para proporcionar sulfinamidas **clxixi** (método DC), que se pueden tratar posteriormente con compuestos metálicos de tiofeno **clxxii** (método DD), obtenidos de los correspondientes haluros de tiofeno a través del intercambio halógeno-metal, por ejemplo a partir del bromuro de tiofeno usando un exceso de fenillitio a temperatura baja. Las sulfinil aminas formadas **clxxiii** luego se pueden tratar con un ácido, tales como HCl en dioxano con un cosolvente opcional por ejemplo DCM (método DE) para proporcionar aminoácidos **clxxiv**.

[00380] **Esquema 72: Método alternativo para la síntesis de cianotiofenos**



[00381] Como se muestra en el esquema 72, los haluros de acilo se pueden acoplar con tiomorfolina y haloacetato de alquilo en presencia de una base adecuada, tales como diisopropilamina en un solvente apropiado, por ejemplo MeCN a temperatura elevada para proporcionar cianotiofenos **clxxiii** (método DE). Una reacción de conversión de **clxxiii** a los compuestos **clix** se pueden realizar por una combinación de manipulaciones del grupo funcional generalmente conocidas.

[00382] **Esquema 73: Método general para alquilación bencílica**

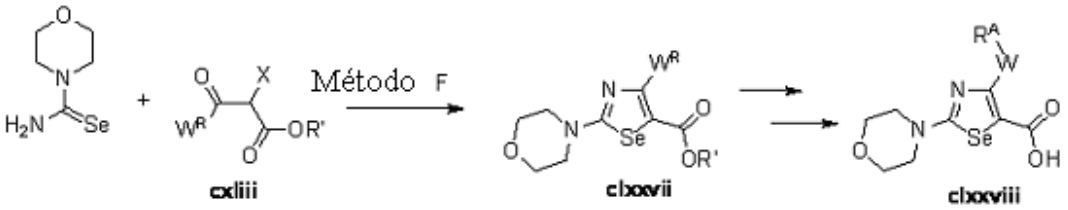


[00383] Como se muestra en el esquema 73, los compuestos **clxxiv** (donde W^L es un grupo aromático o heteroaromático) se puede desprotonar usando una base adecuada, tal como KO*t*Bu en un solvente apropiado, por ejemplo THF y posteriormente se alquila usando un haluro de alquilo $R^{7\prime}$–X (método DF) para proporcionar los productos de alquilaciones bencílicas **clxxv**. Los compuestos **clxxv** se pueden transformar adicionalmente a

los compuestos **clxxvi** usando métodos generalmente conocidos.

[00384]

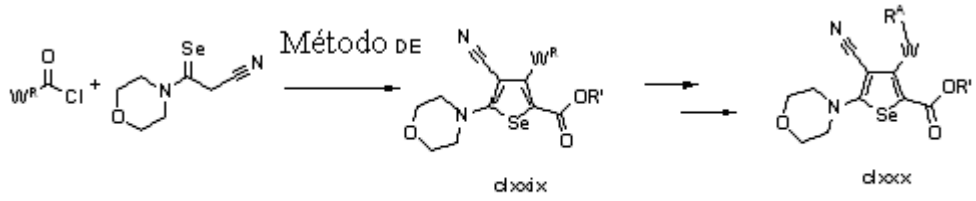
[00385] **Esquema 74: Método general para la síntesis de selenazoles sustituidos**



[00386] El Esquema 74 muestra una vía general para la síntesis de compuestos de fórmula **clxxvii.**

La selenoamida se puede tratar con compuestos carbonilo alfa halogenados **cxliii** en un solvente adecuado, tales como isopropanol a temperatura elevada para dar selenazoles **clxxvii.** (método F). Una reacción de conversión de **clxxvii** a los compuestos **clxxviii** se puede realizar por una combinación de manipulaciones del grupo funcional generalmente conocidas.

[00387] **Esquema 75: Método general para la síntesis de selenofenos**



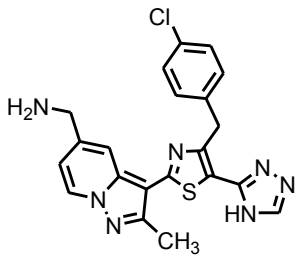
[00388] Como se muestra en el esquema 75, los haluros de acilo se pueden acoplar con bloques de

construcción de selenomorfolina y alquilhaloacetato en presencia de una base adecuada, tales como diisopropilamina en un solvente apropiado, por ejemplo MeCN a temperatura elevada para proporcionar selenofenes **clxxix** (método DE). Una reacción de conversión de **clxxix** a los compuestos **clxxx** se puede realizar por una combinación de manipulaciones del grupo funcional generalmente conocidas.

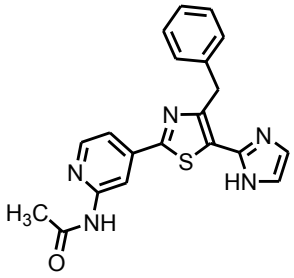
[00389] **EJEMPLOS**

[00390] La siguiente Tabla 1 representa ciertos compuestos representado por los compuestos de fórmula general **IA** e **IB**.

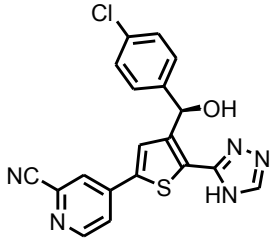
[00391] **Tabla 1**



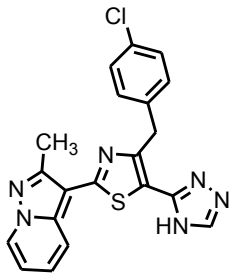
1



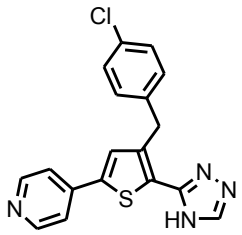
2



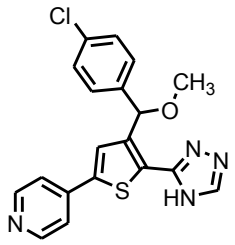
3



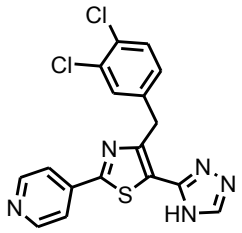
4



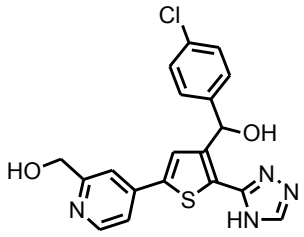
5



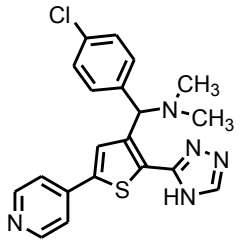
6



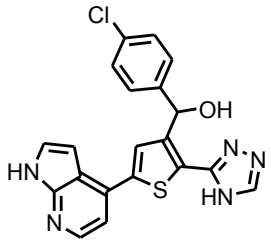
7



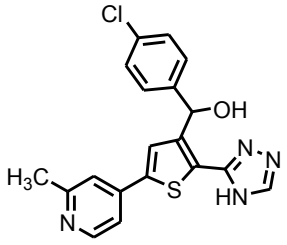
8

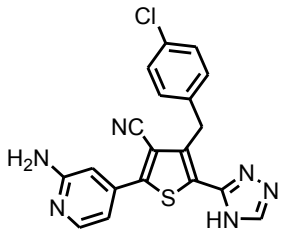


9

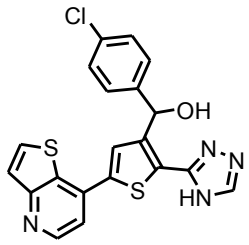


10

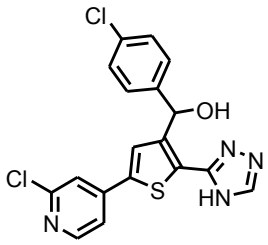




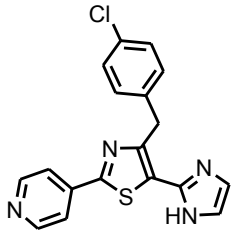
11



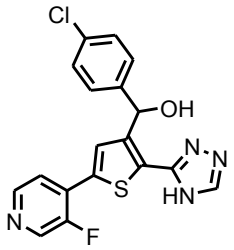
12



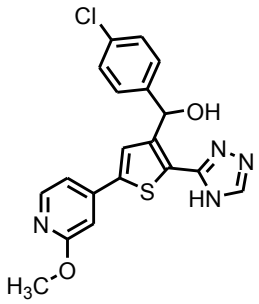
13



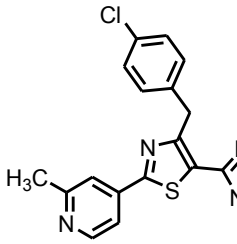
14



15

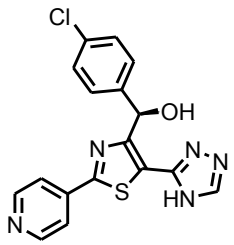


16

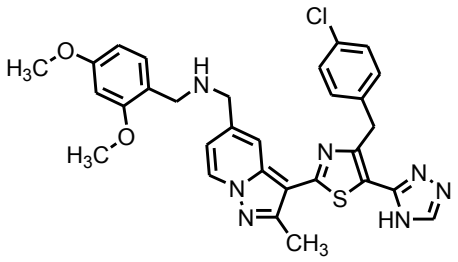


17

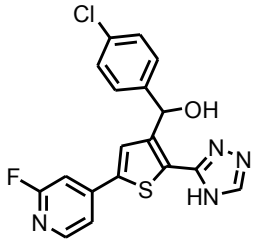
18



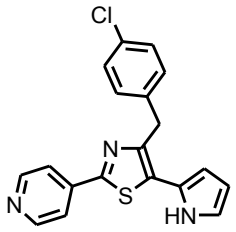
19



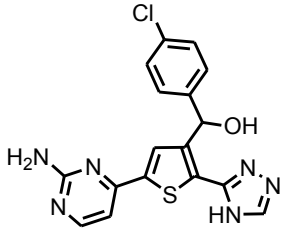
20



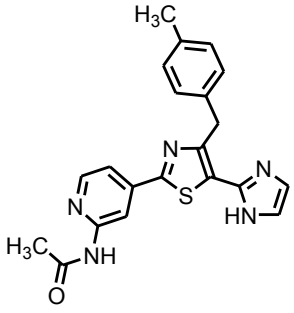
21



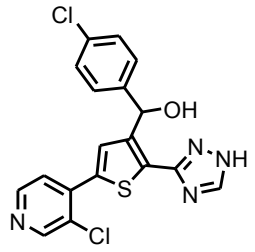
22



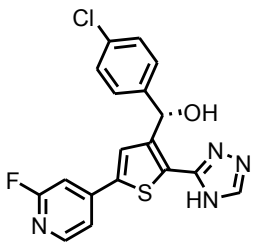
23



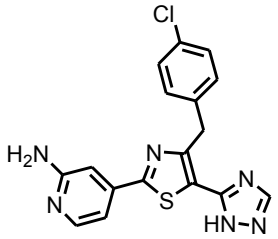
24



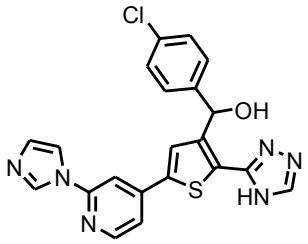
25



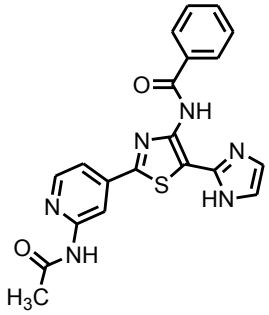
26



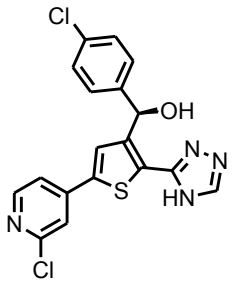
27



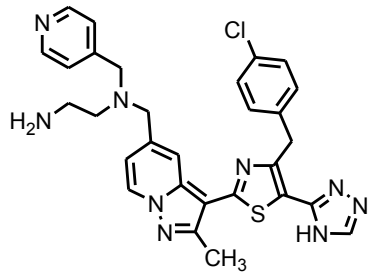
28



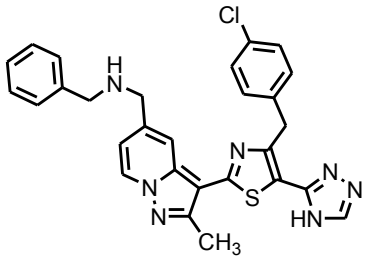
29



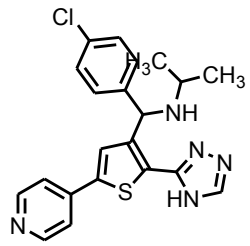
30



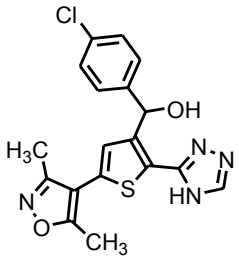
31



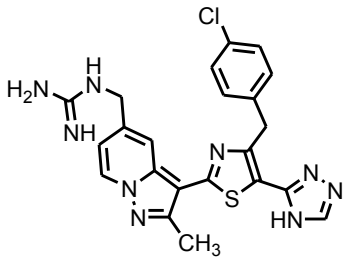
32



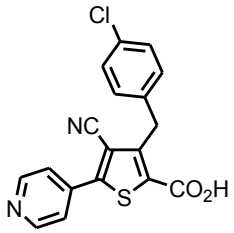
33



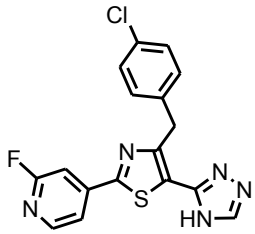
34



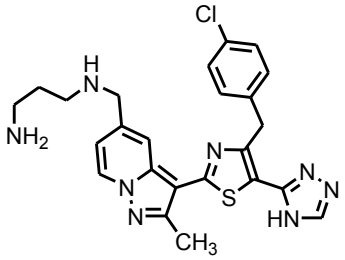
35



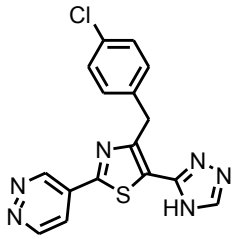
36



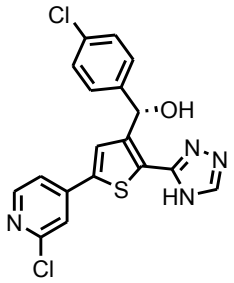
37



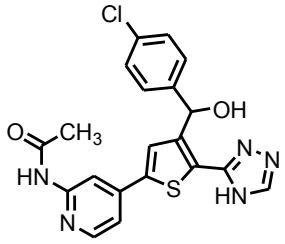
38

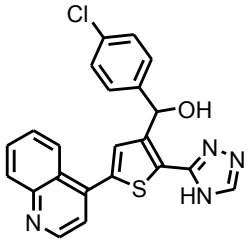


39

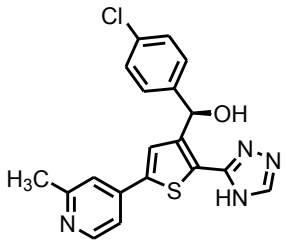


40

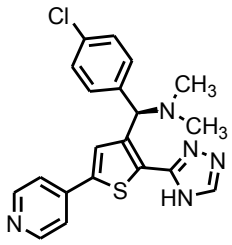




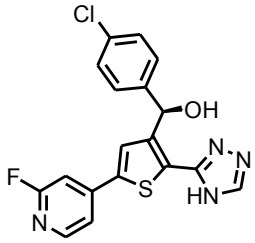
41



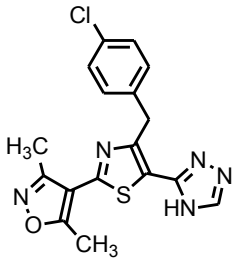
42



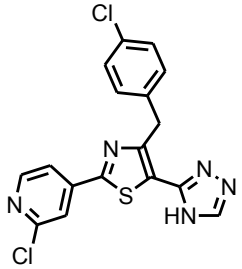
43



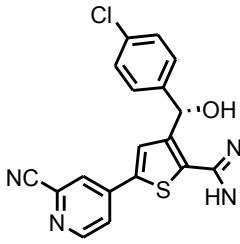
44



45

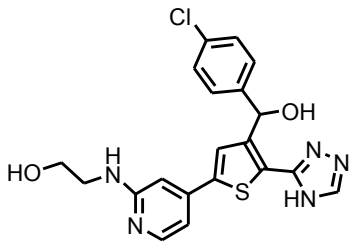


46

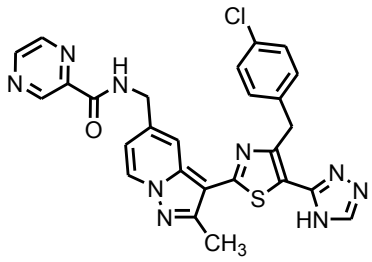


47

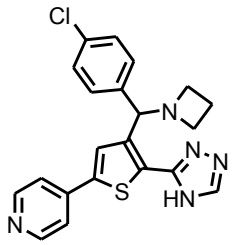
48



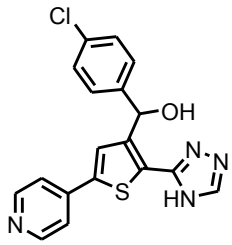
49



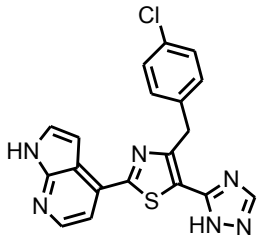
50



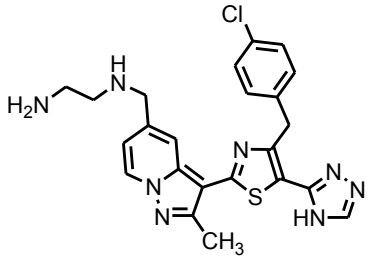
51



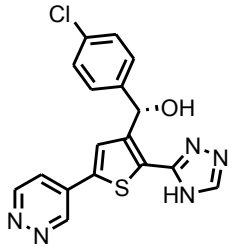
52

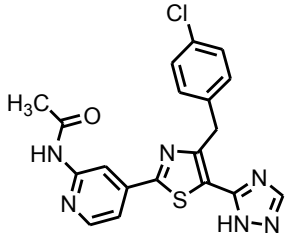


53

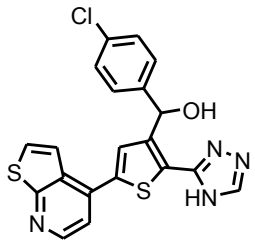


54

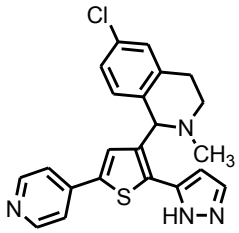




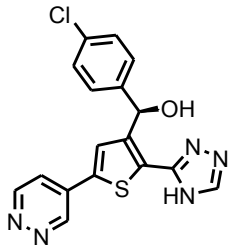
55



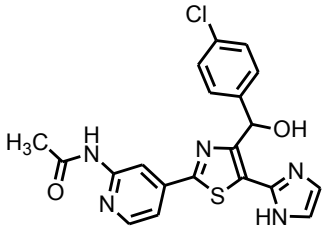
56



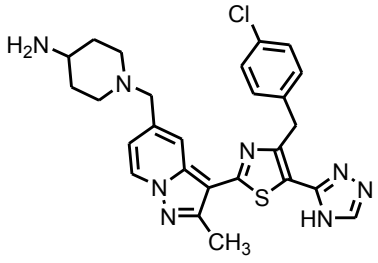
57



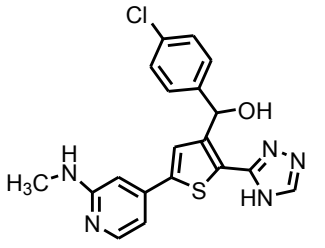
58



59

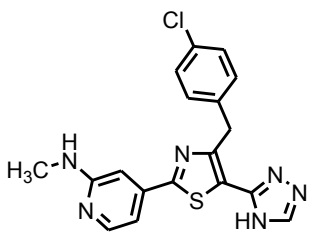


60

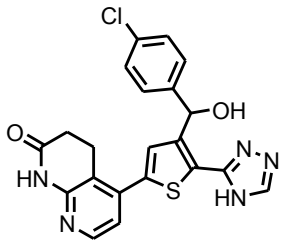


61

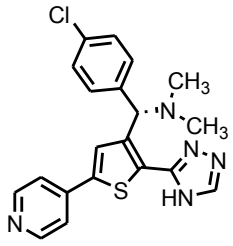
62



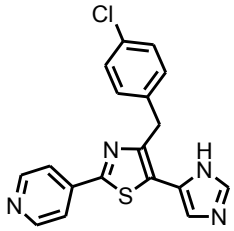
63



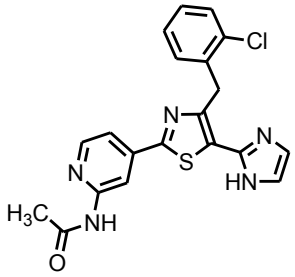
64



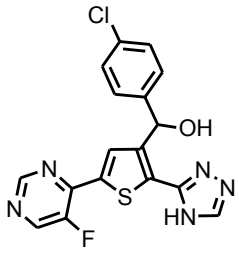
65



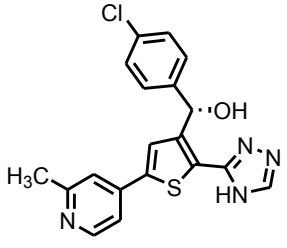
66

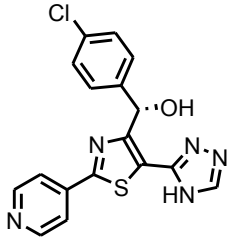


67

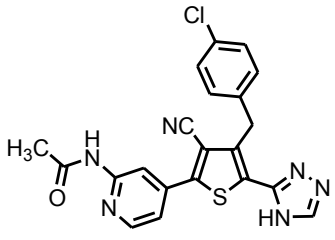


68

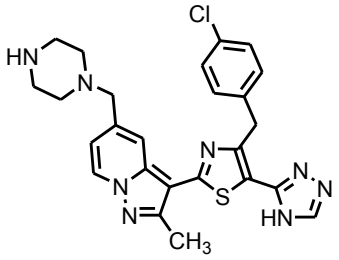




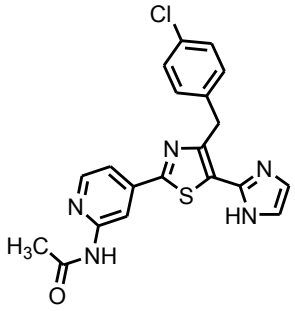
69 **70**



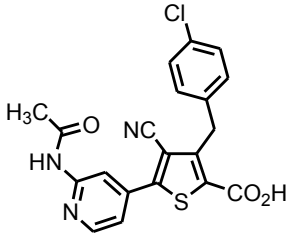
71



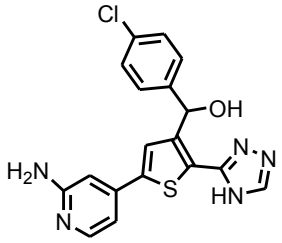
72



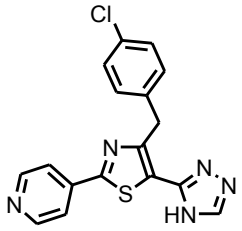
73



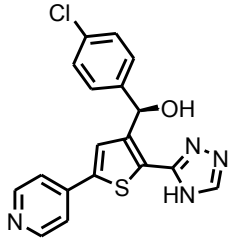
74

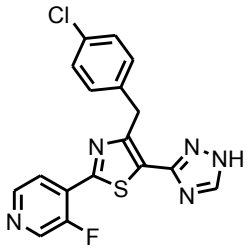


75

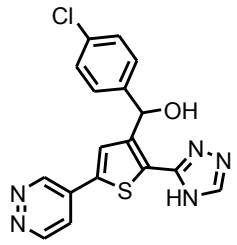


76

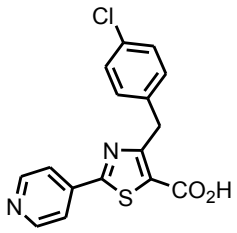




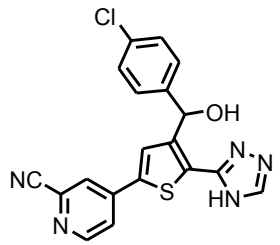
77



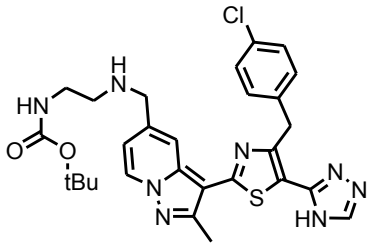
78



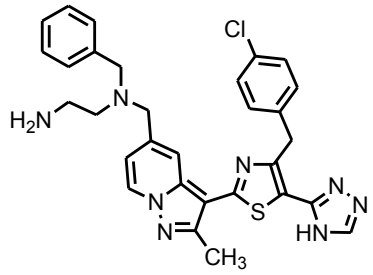
79



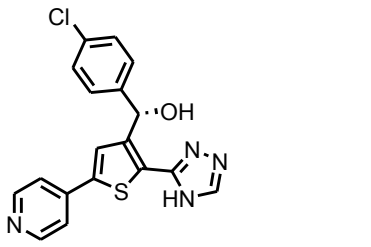
80



81

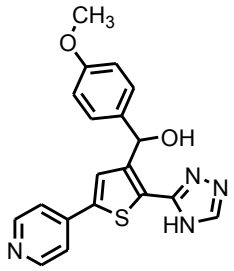


82

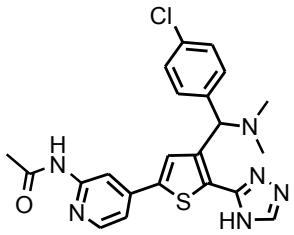


83

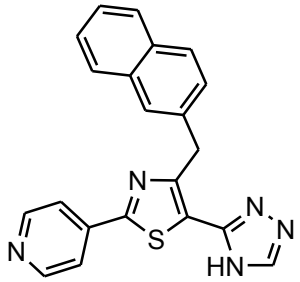
84



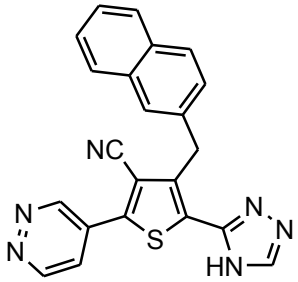
85



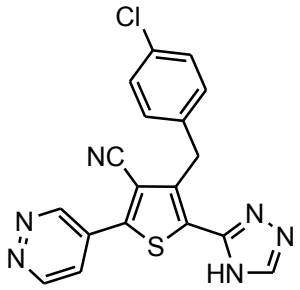
86



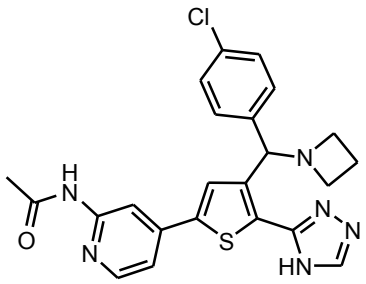
87



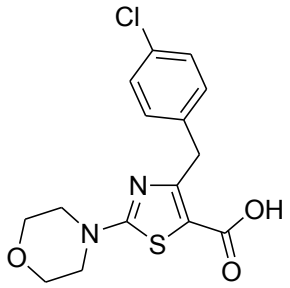
88



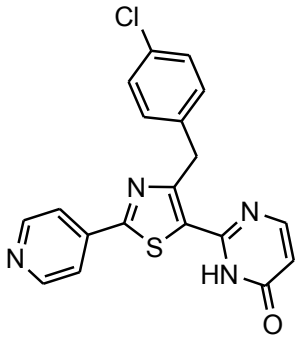
89



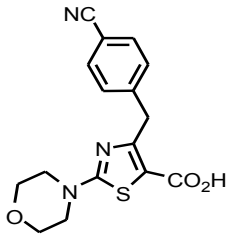
90



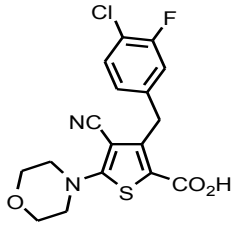
91



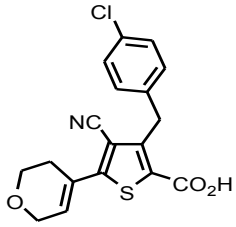
92



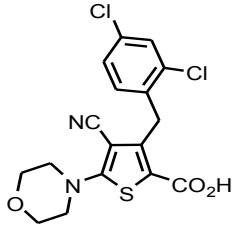
93



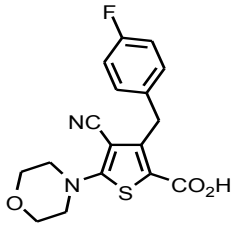
94



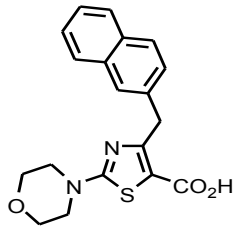
95



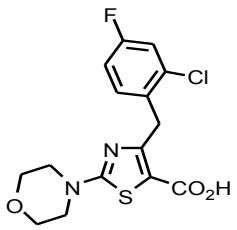
96



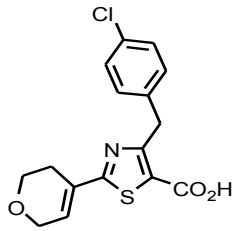
97



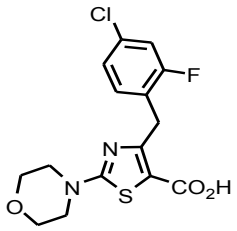
98



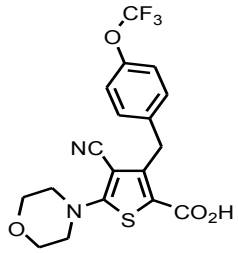
99



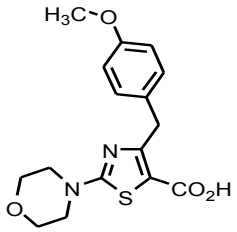
100



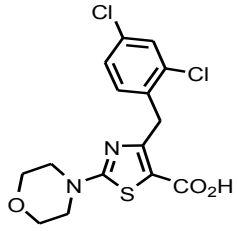
101



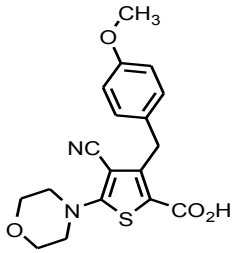
102



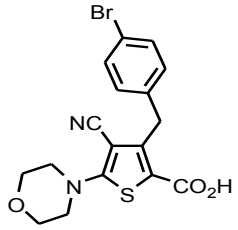
103



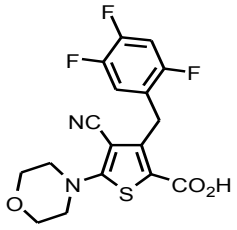
104



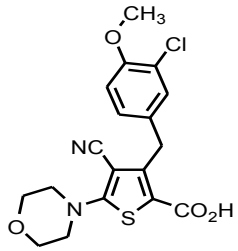
105



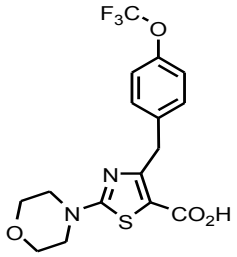
106



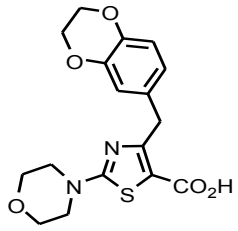
107



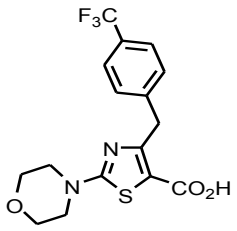
108



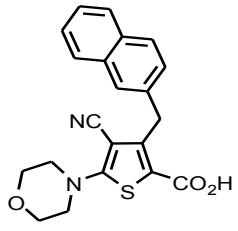
109

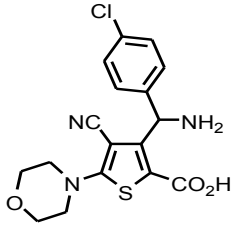


110

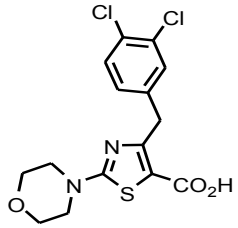


111

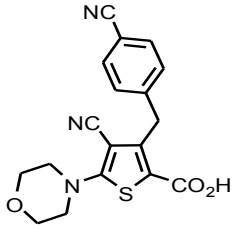




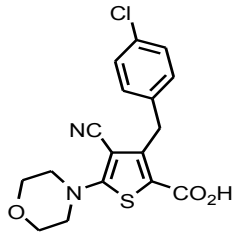
112



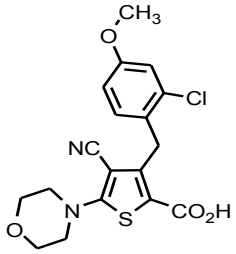
113



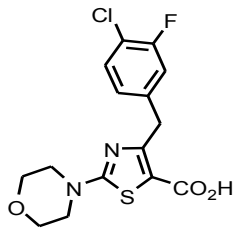
114



115



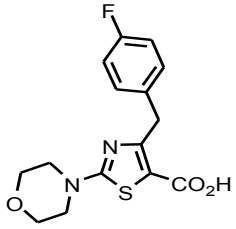
116

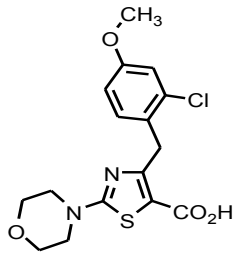


117

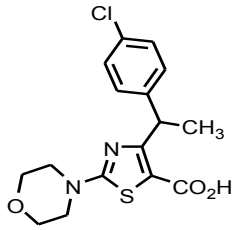
118

119

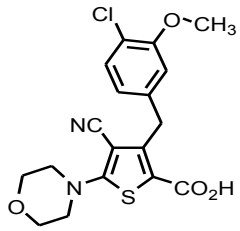




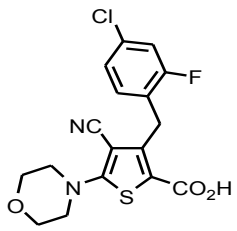
120



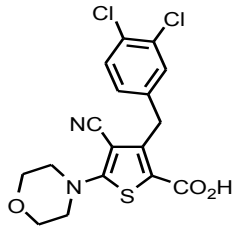
121



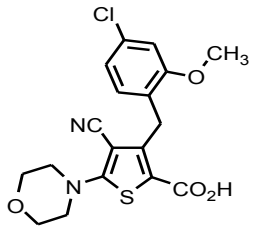
122



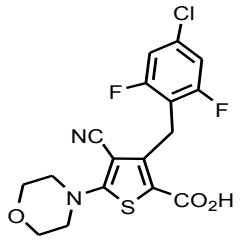
123



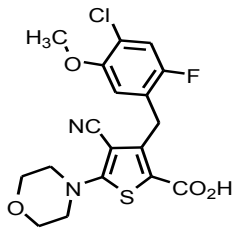
124



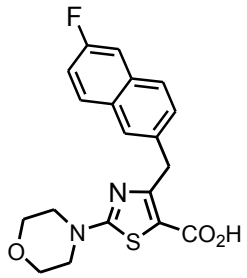
125



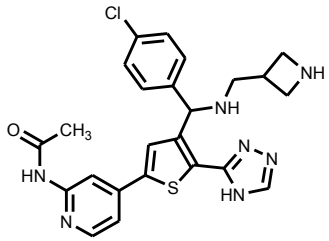
126



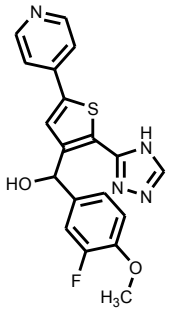
127



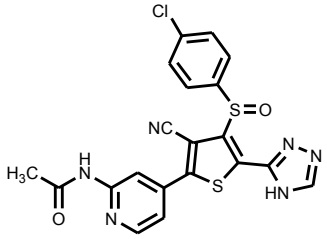
128



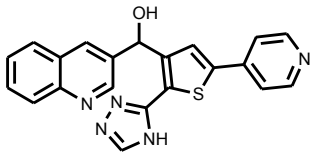
129



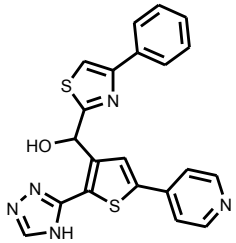
130



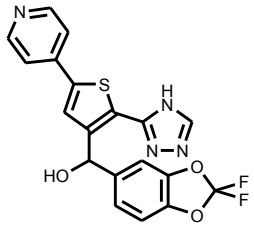
131



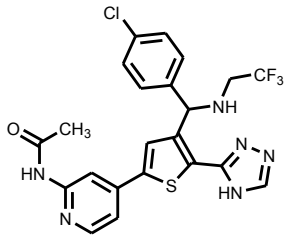
132



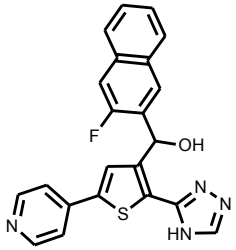
133



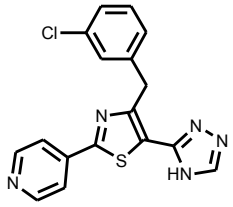
134



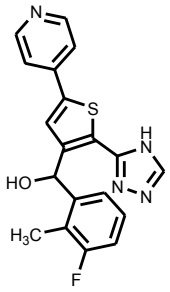
135



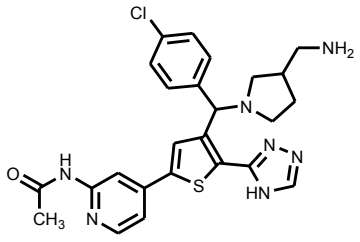
136



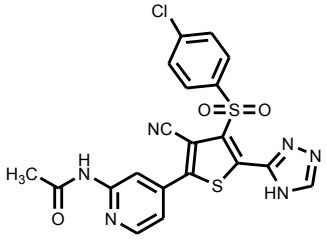
137



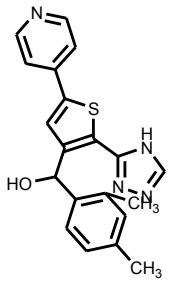
138



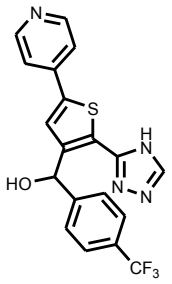
139



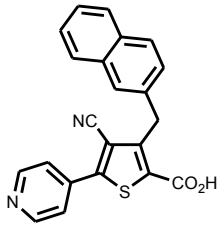
140



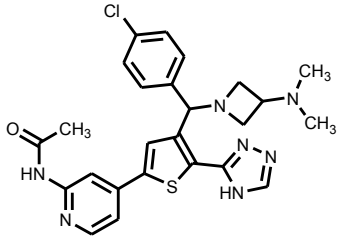
141



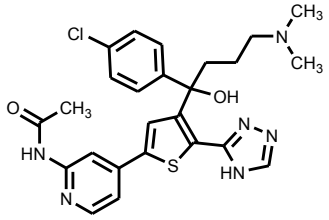
142



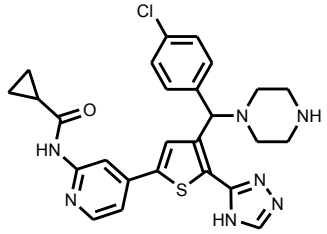
143



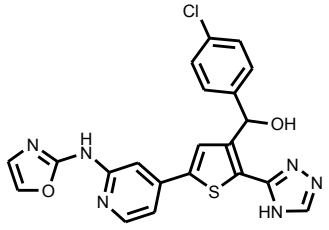
144



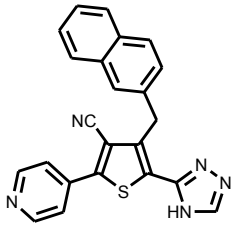
145



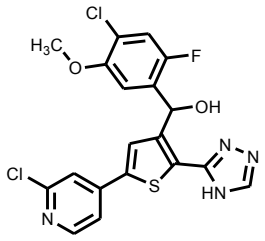
146



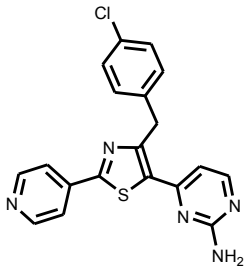
147



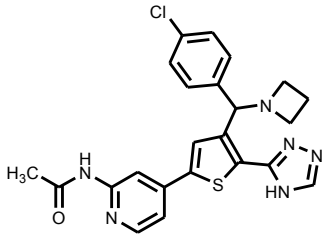
148



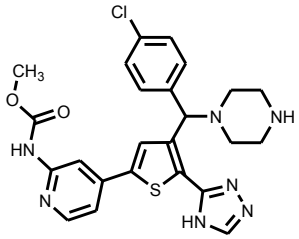
149



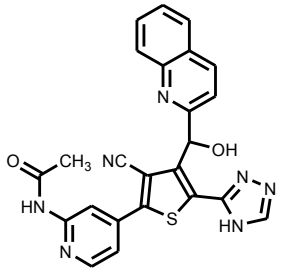
150



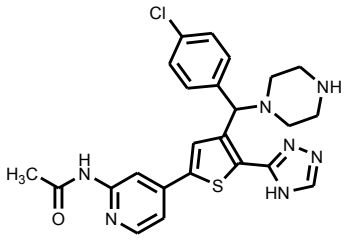
151



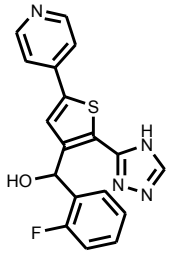
152



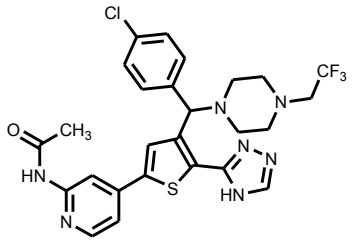
153



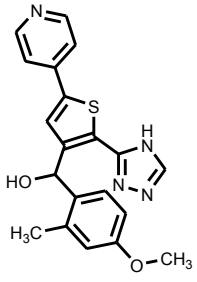
154



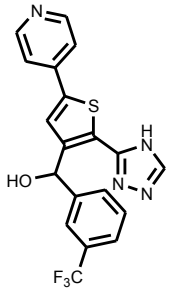
155



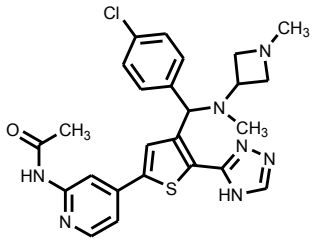
157



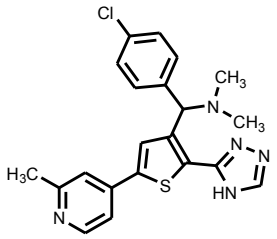
158



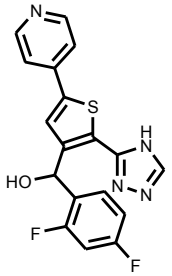
159



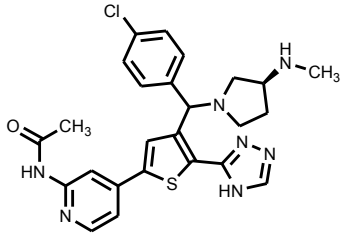
160



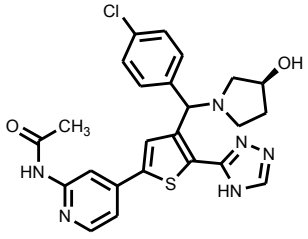
161



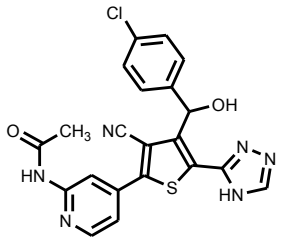
162



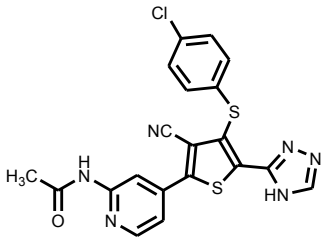
163



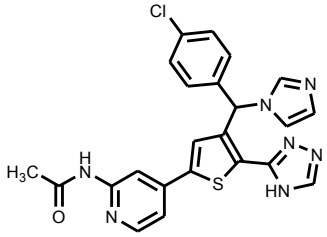
164



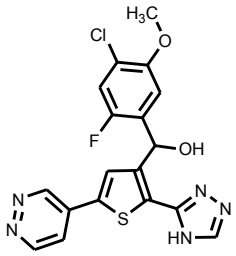
165



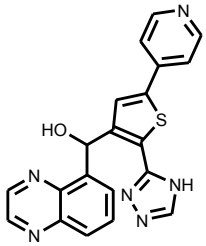
166



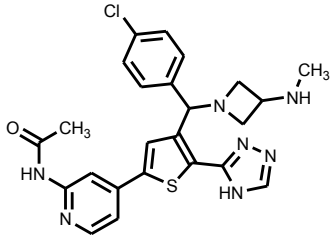
167



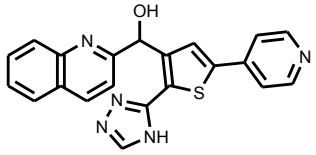
168



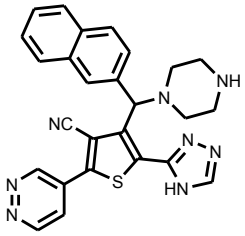
169



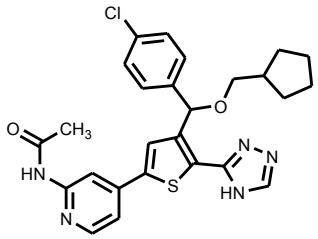
170



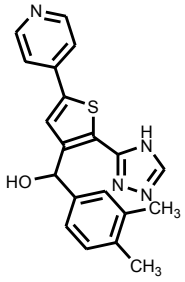
171



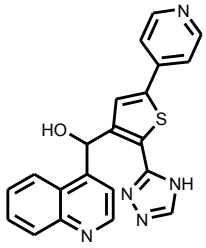
172



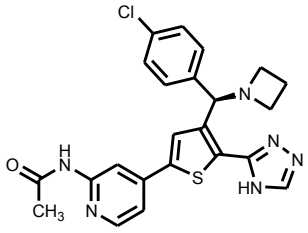
173



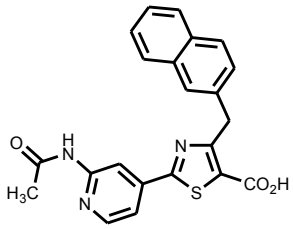
174



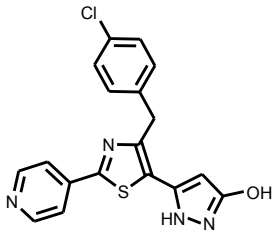
175



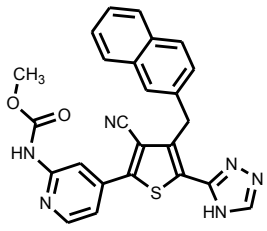
176



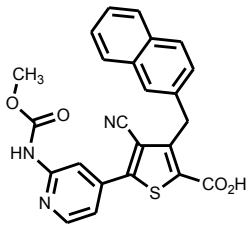
177



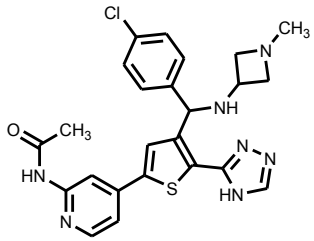
178



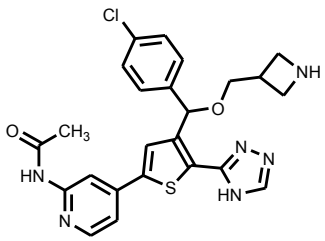
179



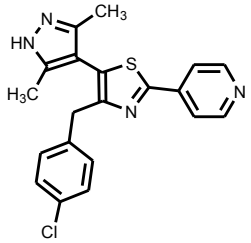
180



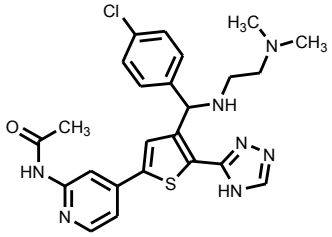
181



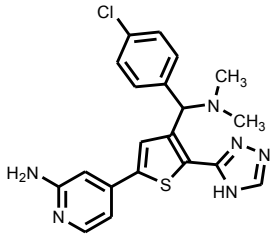
182



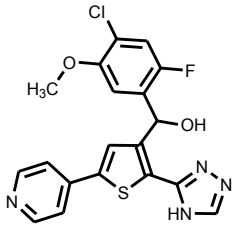
183



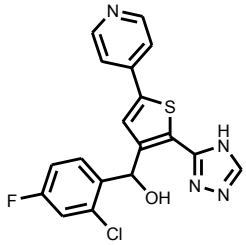
184



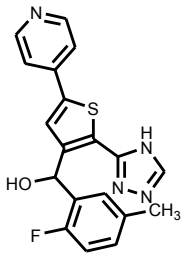
185



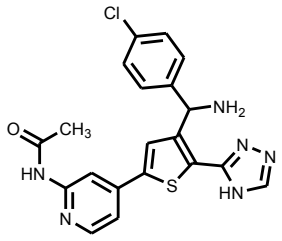
186



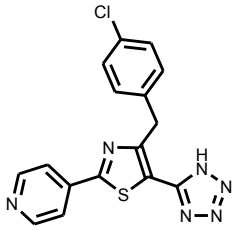
187



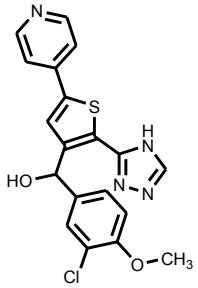
188



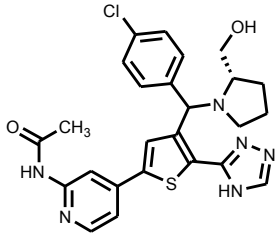
189



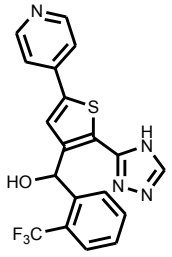
190



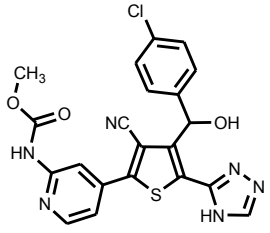
191



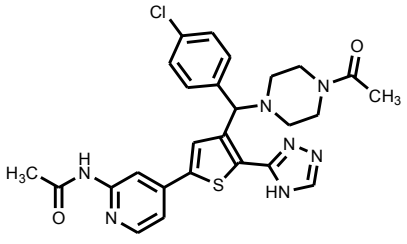
192



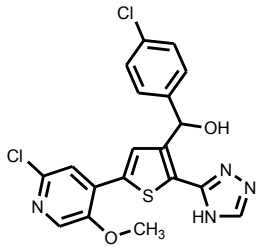
193



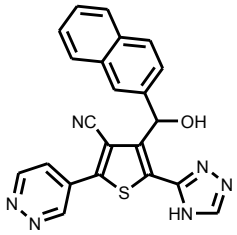
195



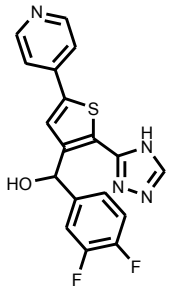
196



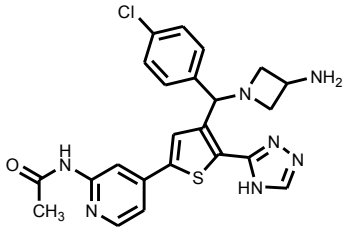
197



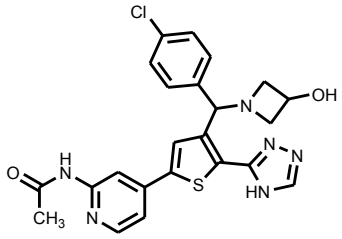
198



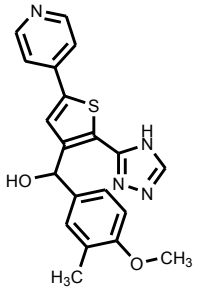
199



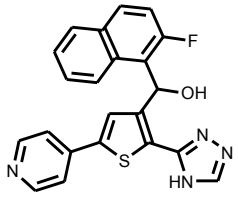
200



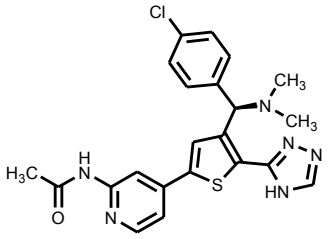
201



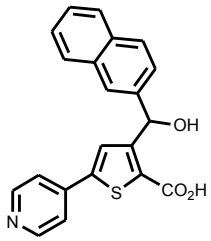
202



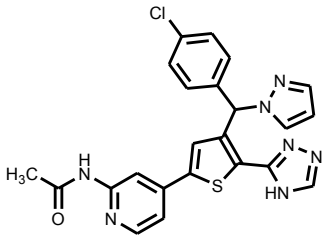
203



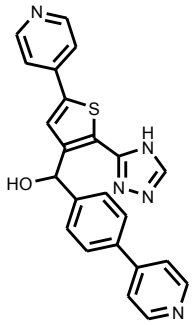
204



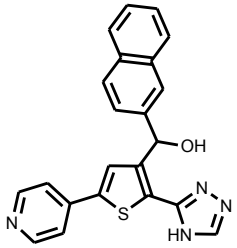
205



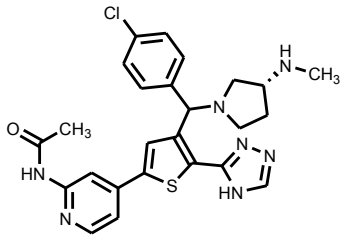
206



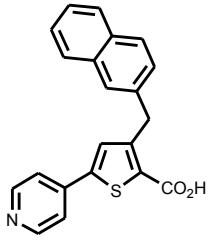
207



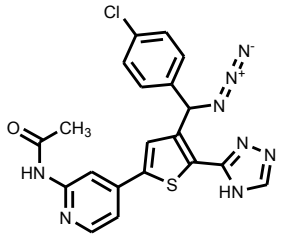
208



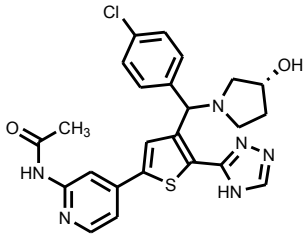
209



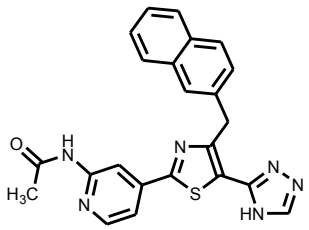
210



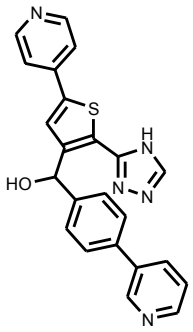
211



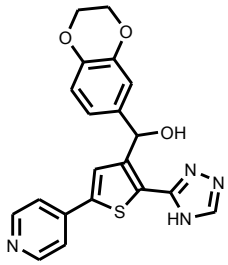
212



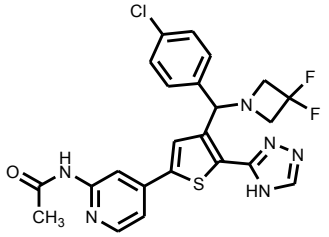
213



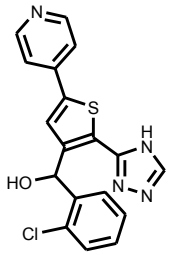
214



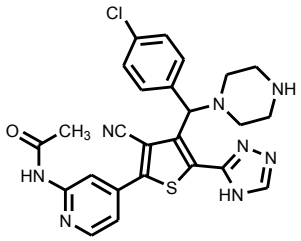
215



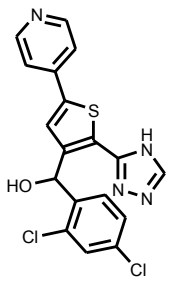
216



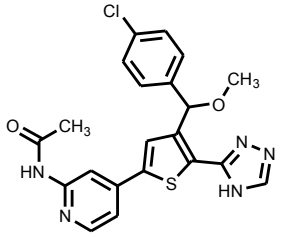
217



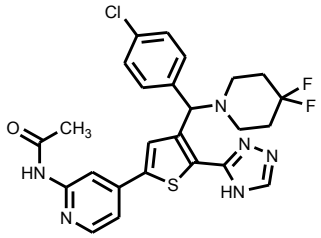
218



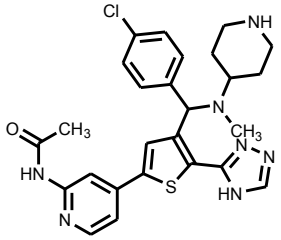
220



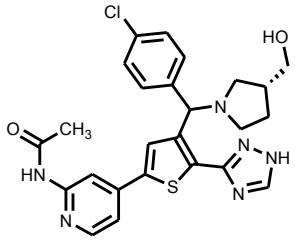
219



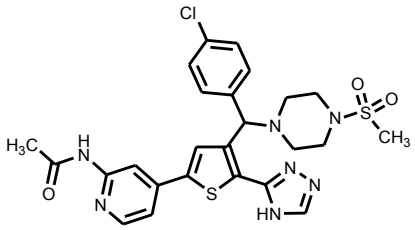
221



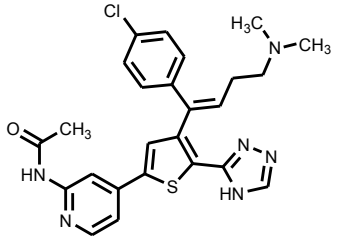
222



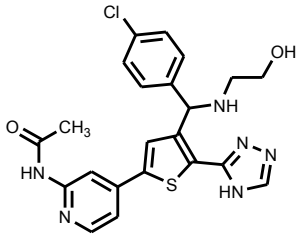
223



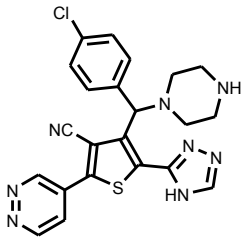
224



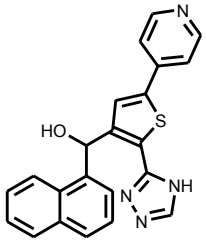
225



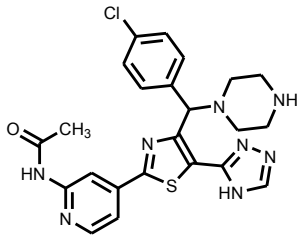
226



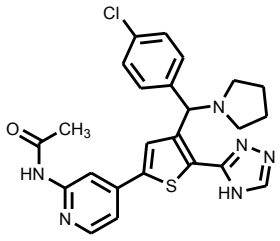
227



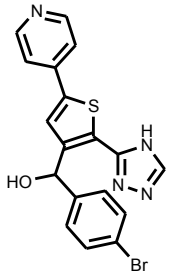
228



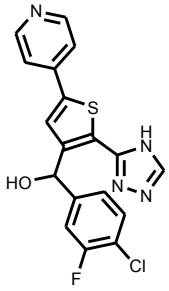
229



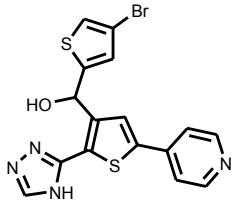
230



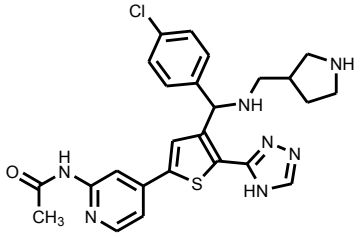
231



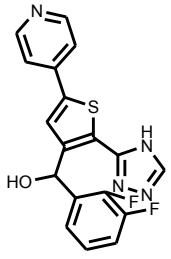
232



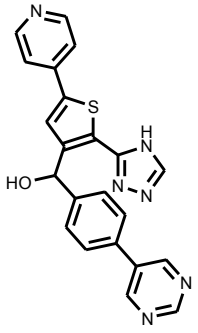
233



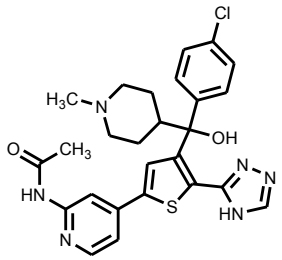
234



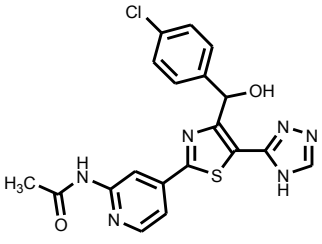
235



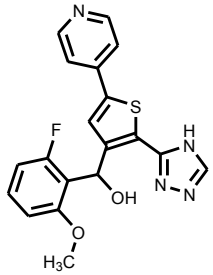
236



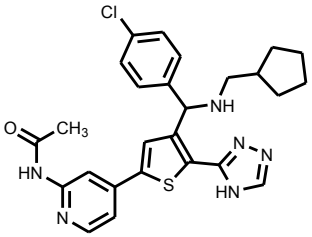
237



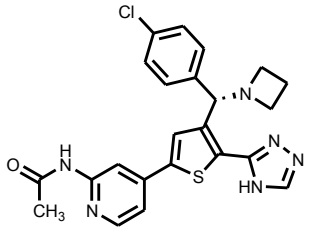
238



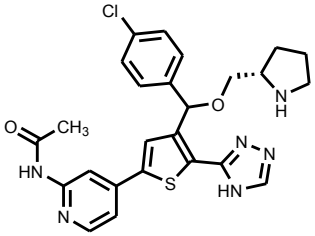
239



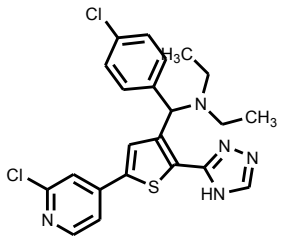
240



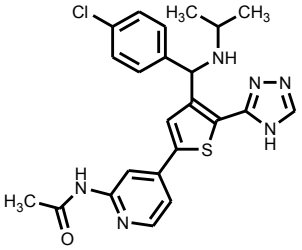
241



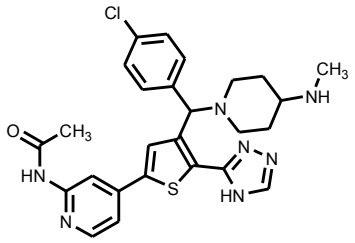
242



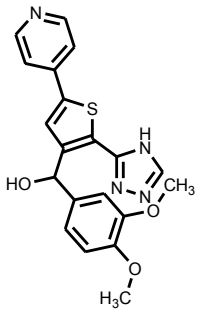
243



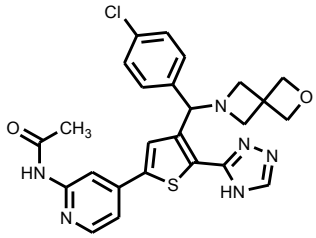
244



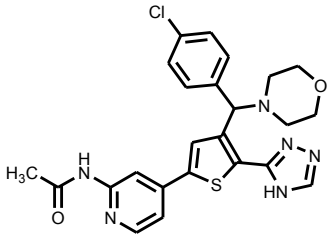
245



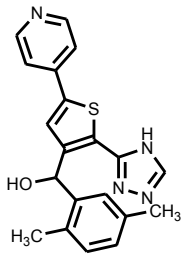
246



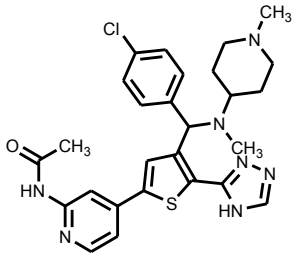
247



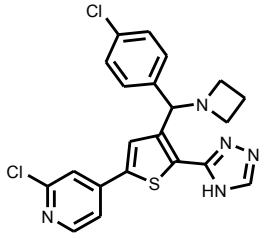
248



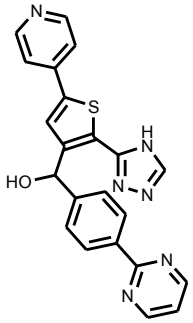
249



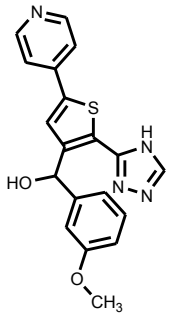
250



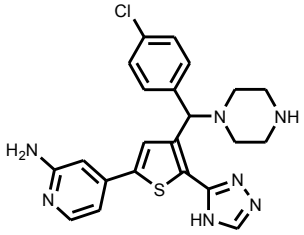
251



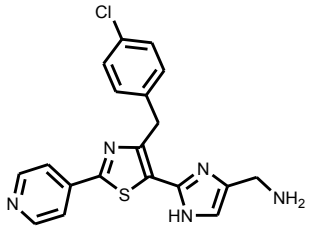
252



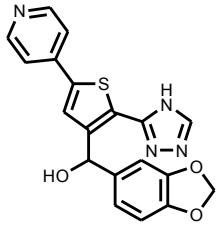
253



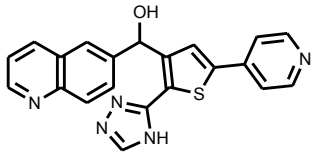
254



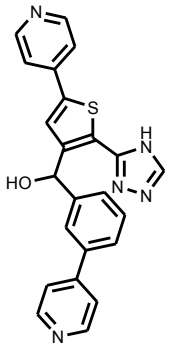
255



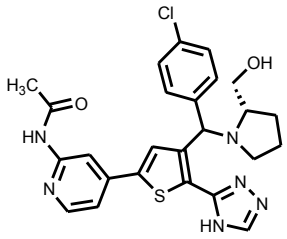
256



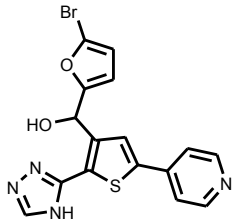
257



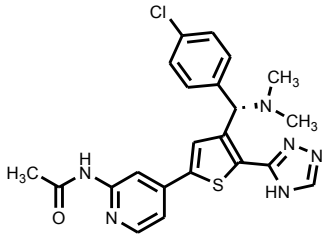
258



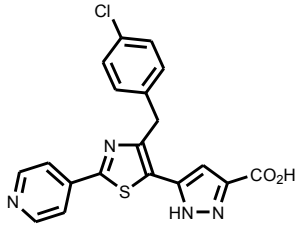
259



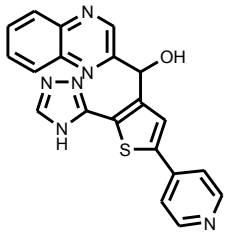
260



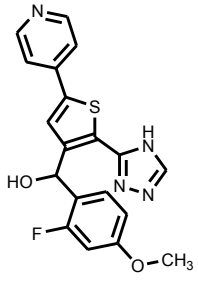
261



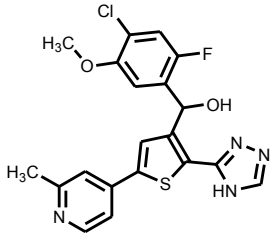
262



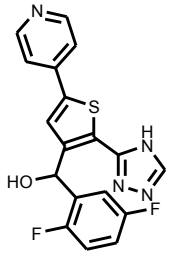
263



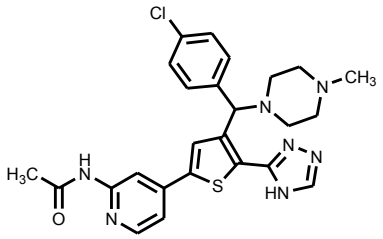
264



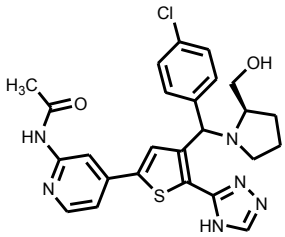
265



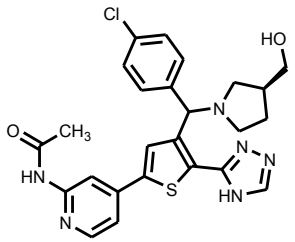
266



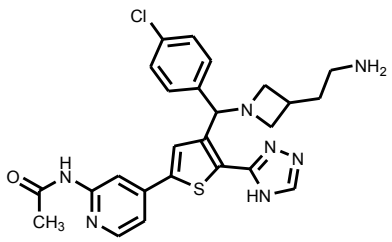
267



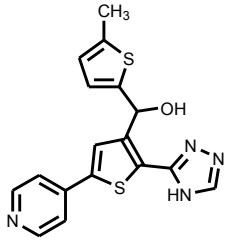
268



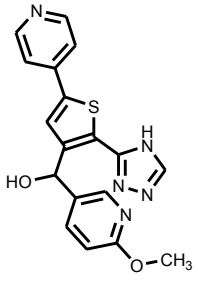
269



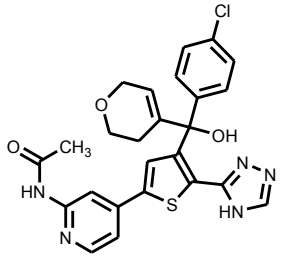
270



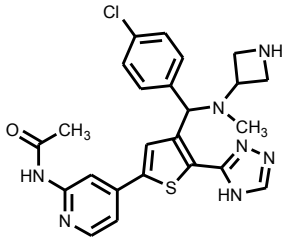
271



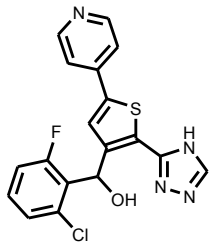
272



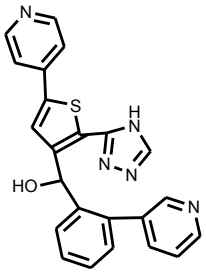
273



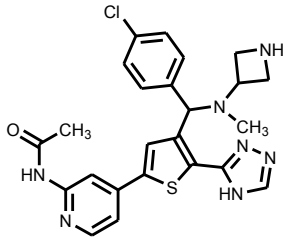
274



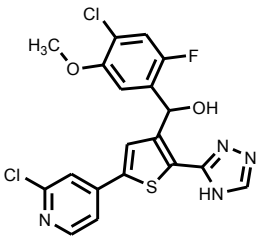
275



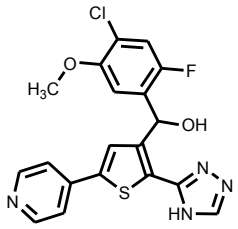
276



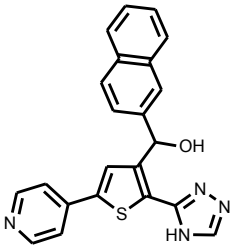
277



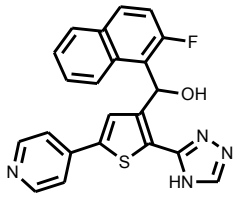
278



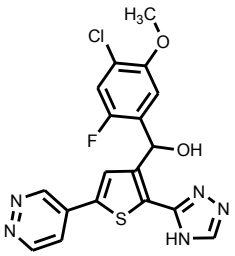
279



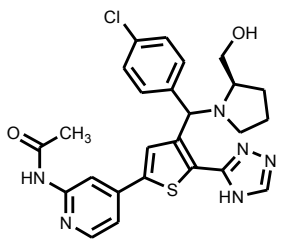
280



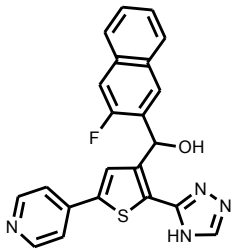
281



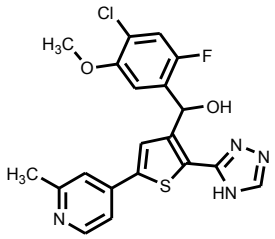
282



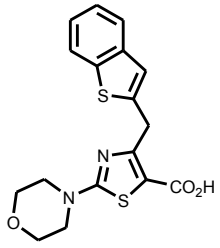
283



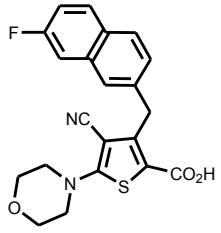
284



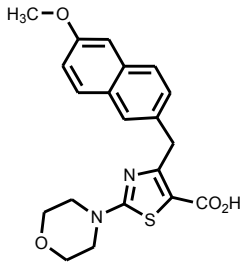
285



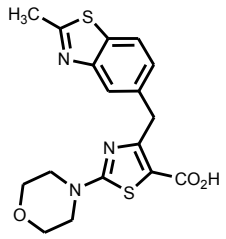
286



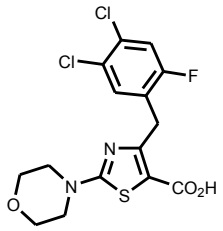
287



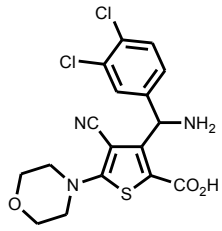
288



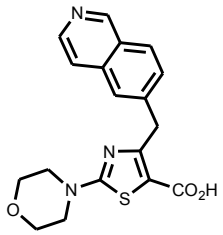
289



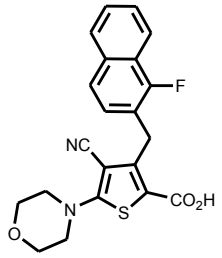
290



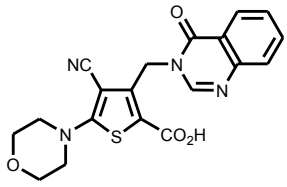
291



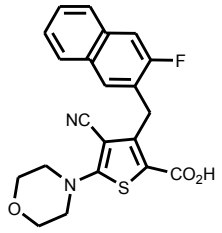
292



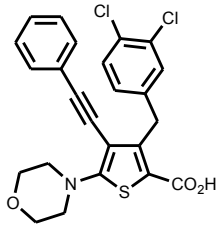
293



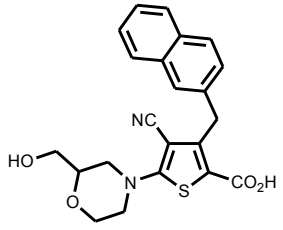
294



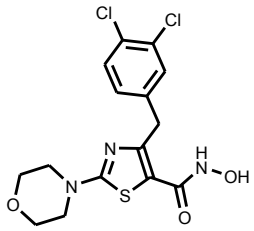
295



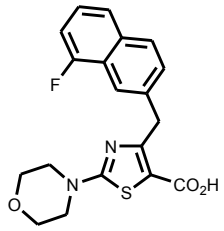
296



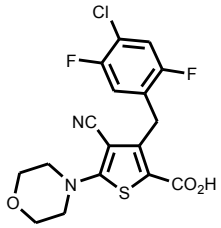
297



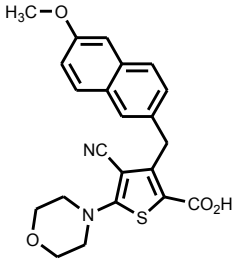
298



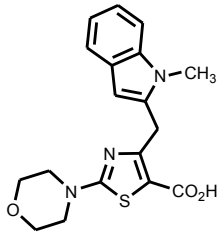
299



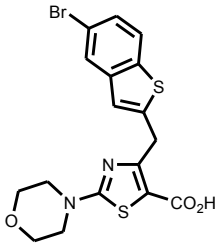
300



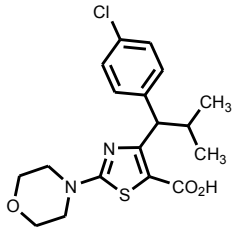
301



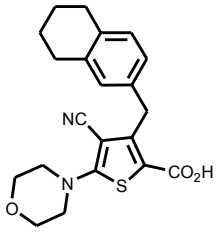
302



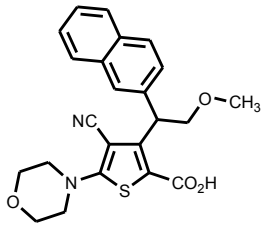
303



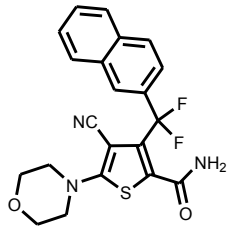
304



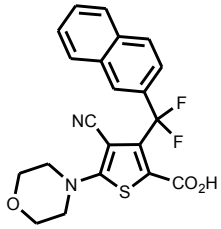
305



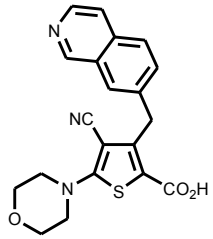
306



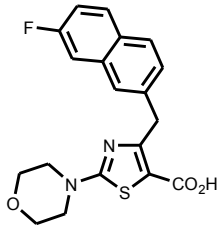
307



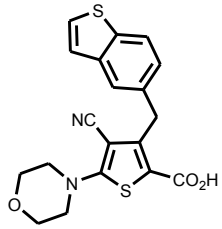
308



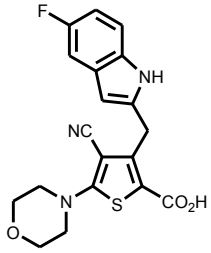
309



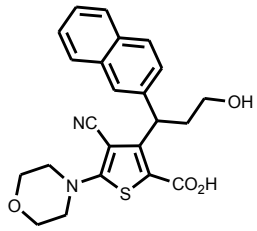
310



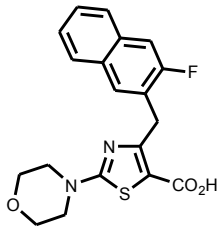
311



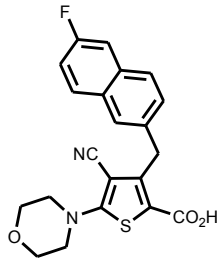
312



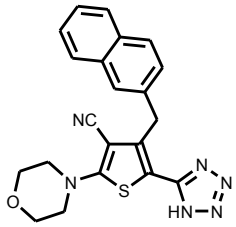
313



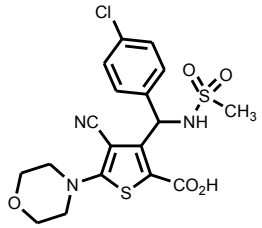
314



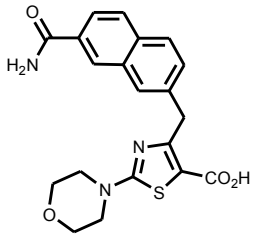
315



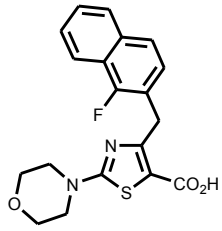
316



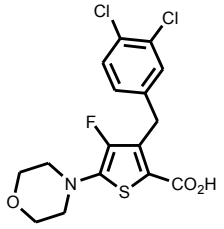
317



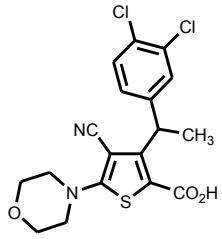
318



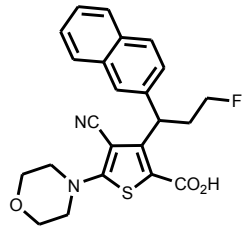
319



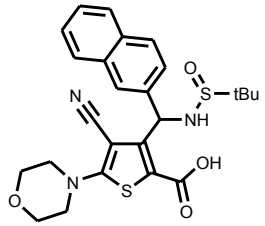
320



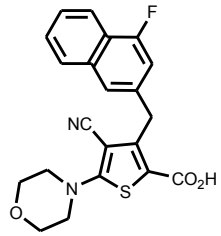
321



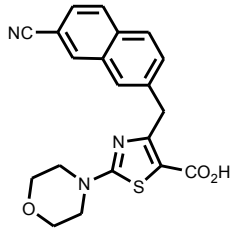
322



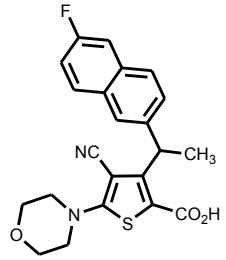
323



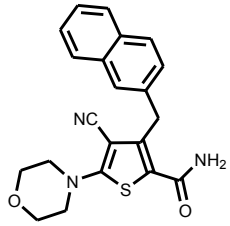
324



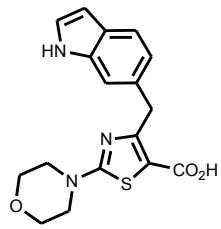
325



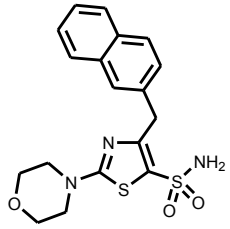
326



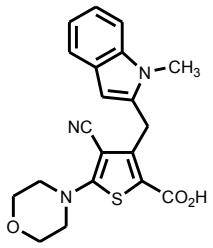
327



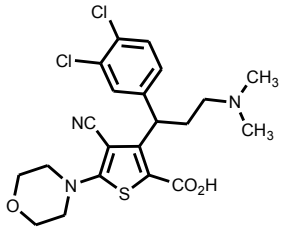
328



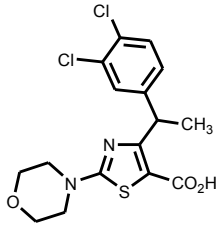
329



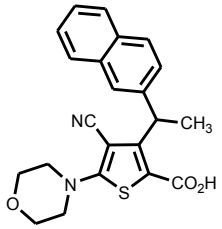
330



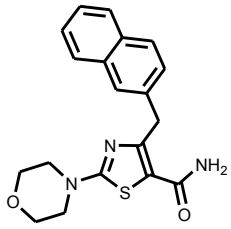
331



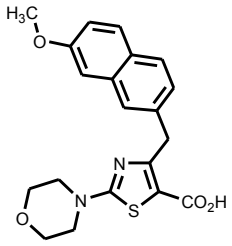
332



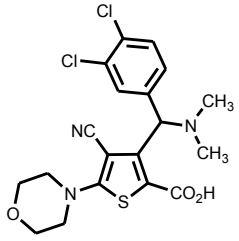
333



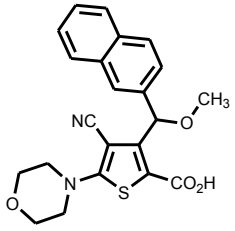
334



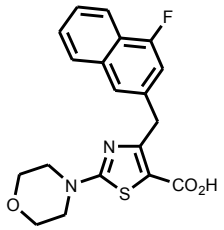
335



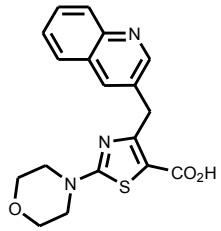
336



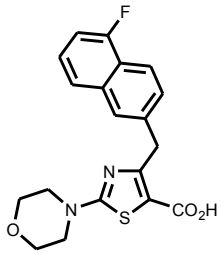
337



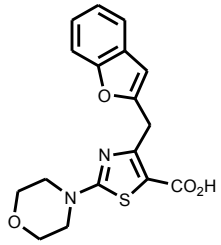
338



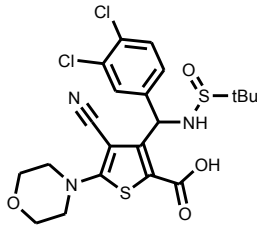
339



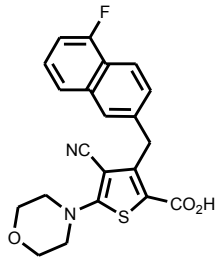
340



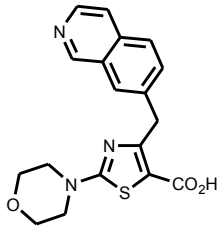
341



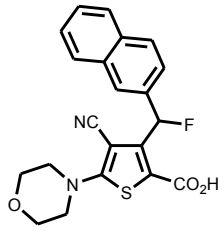
342



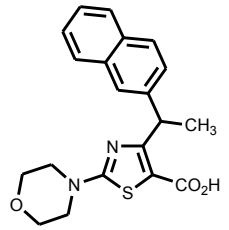
343



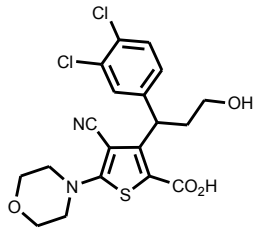
344



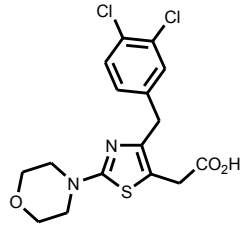
345



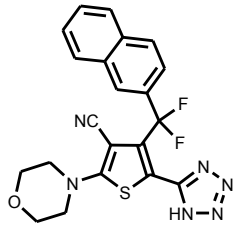
346



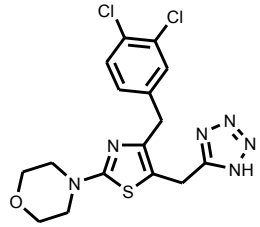
347



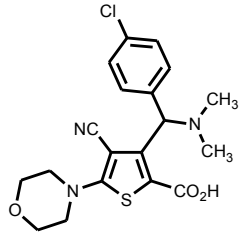
348



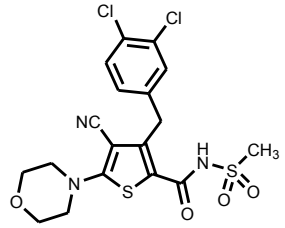
349



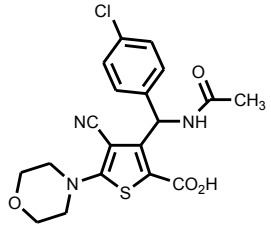
350



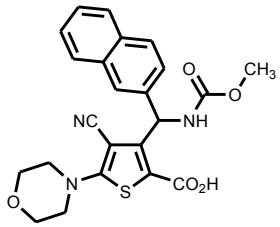
351



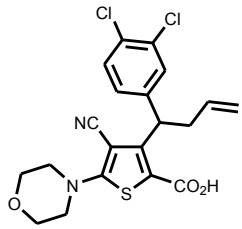
352



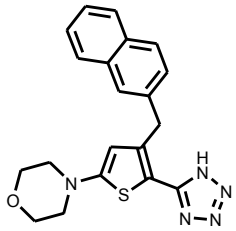
353



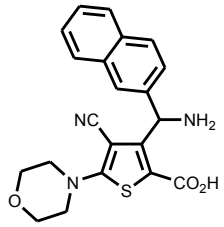
354



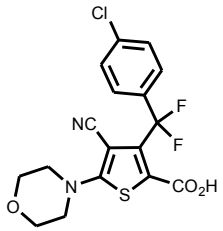
355



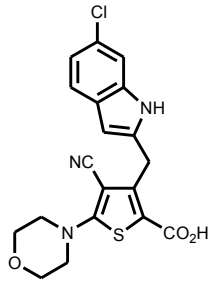
356



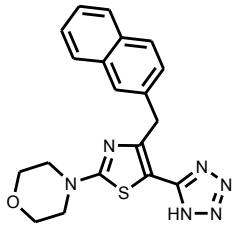
357



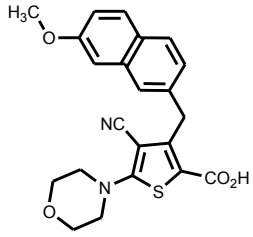
358



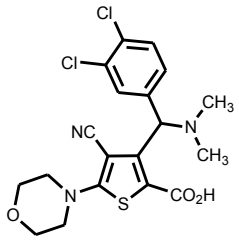
359



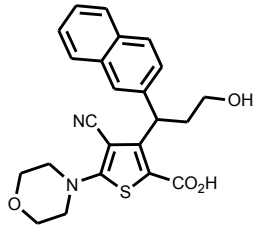
360



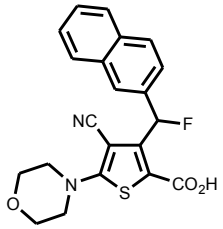
361



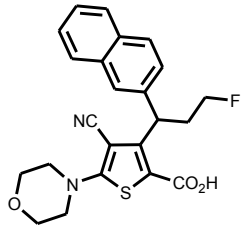
362



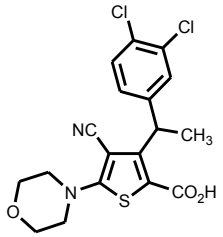
363



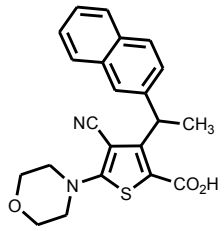
364



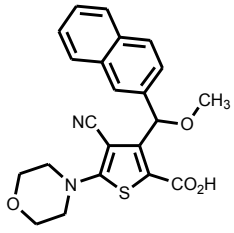
365



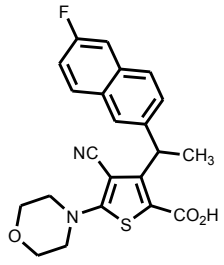
366



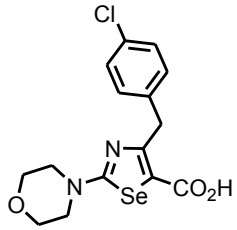
367



368



369



370

[00392] Definiciones

AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
ATP	adenosina trifosfato
br	ancho
BCA	ácido bicinchonínico
BSA	albúmina sérica bovina
BOC	ter-butoxicarbonilo
BuLi	butillitio
m-CPBA	ácido m-cloroperbenzoico
d	doblete
dd	doblete de doblete
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIPEA	diisopropiletil amina
DMAP	*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	N, N-dimetilformamida
DMF-DMA	N, N-dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida

DTT	ditiotreitol
dppf	difenilfosfinoferroceno
EDCI	Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilenediamintetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
FBS	suero bovino fetal
J	constante de acoplamiento
h	horas
Hz:	hertz
HATU	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-o-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HBTU	hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(2-etansulfónico)
HOBT	hidrato de 1-hidroxibenztriazol
HRMS	espectro de masa de alta resolución
LAH	hidruro de aluminio y litio
LCMS	espectro de masa de coromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m	multiplete
m/z	masa a carga
Me	metilo
MeOH	metanol

min	minutos
MS	espectro de masa
MTT	metiltiazoltetrazolio
MWI	irradiación de microondas
NBS	N-bromosuccinimida
PBS	solución salina regulada con fosfato
PKA	proteína quinasa dependiente de AMPc
rt	temperatura ambiente
	s singlete
	t triplete
TEA	trietilamina
TFA:	ácido trifluoroacético
TFFA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMB	3,3′,5,5′-Tetrametilbencidina
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
q	cuarteto
WST	sal sódica de (4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-bencendisulfonato)

[00393] Se usaron los siguientes métodos analíticos:

[00394] Los espectros LCMS se corrieron en una columna Fenominex Luna 5 µm C18 50 × 4,6 mm en un Hewlett-Packard HP1100 usando los siguientes gradientes:

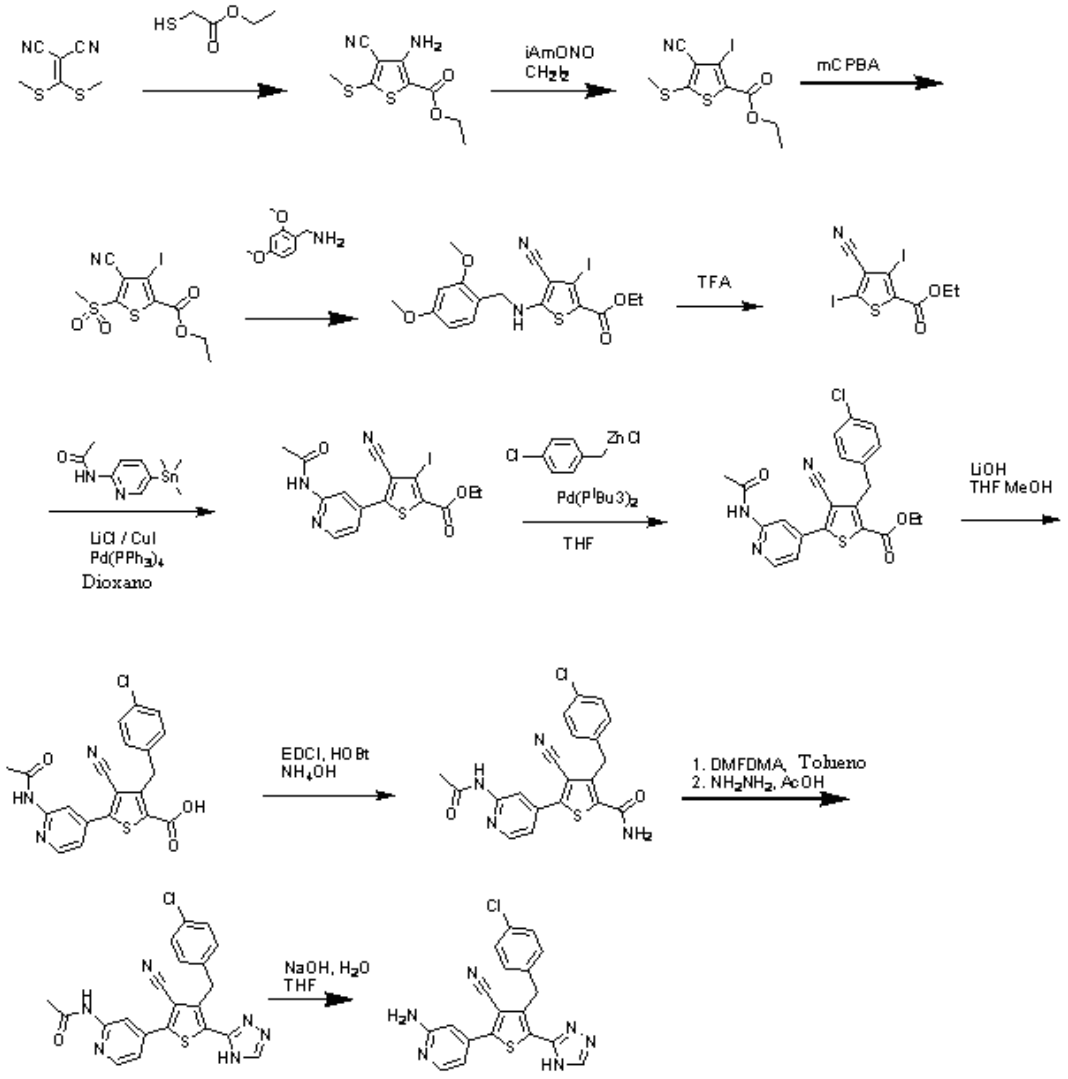
- Método del ácido fórmico (FA): Acetonitrilo que contiene 0 a 100 por ciento de 0,1% de ácido fórmico en agua (2,5 ml/min para una corrida de 3 minutos).

– Método Acetato de amonio (AA): Acetonitrilo que contiene 0 a 100 por ciento de acetato de amonio 10 mM en agua (2,5 ml/min para una corrida de 3 minutos).

[00395] Los isómeros quirales se separaron usando HPLC quiral en una columna Chiralpak IC 250x25 mm de 5 micrones usando hexano/etanol/dietilamina o hexano/isopropilalcohol/etanol/dietilamina como fase móvil. Las configuraciones absolutas de los isómeros separados fueron desconocidos, las estructuras se asignaron arbitrariamente.

[00396] Los espectros de RMN se muestran por RMN de protones, con tetrametilsilano como estándar interno y usando el espectrofotómetro 300MHz Bruker Avance equipado con una sonda QNP 5 mm y el espectrómetro 400MHz Bruker Avance II equipado con una sonda QNP 5 mm para la medición; los valores de δ se expresan en ppm.

[00397] **Ejemplo 1: Síntesis de *N*-{4-[4-(4-clorobencil)-3-ciano-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamide (Compuesto 71) y 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(4-clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (Compuesto 12)**



[00398] **Etapa 1:** 3-amino-4-ciano-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

[00399] Una mezcla de [bis(metilsulfanil)metilen]malononitrilo (40 g, 230 mmol), etiltioglicolato (29 g , 230 mmol) y TEA (24 mL, 173 mmol) en MeOH (600 mL) se dejó agitar a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante la noche y el precipitado se filtró luego se lavó

con metanol frío (3x50 mL) para dar 3-amino-4-ciano-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (52,4 g, 99 %). LCMS: (FA) ES+ 275.

[00400] **Etapa 2:** 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

[00401] Se disolvió 3-amino-4-ciano-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (10 g, 41,3 mmol) en acetonitrilo (50 mL) bajo una atmósfera de argón. Se añadió diyodometano (11,6 mL, 0,144 mol) y la mezcla se calentó a 40°C. Se añadió nitrito de isoamilo (12,1g, 0,103 mol) y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con hexano (50 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con 10:1 mezcla de hexano-acetonitrilo (10 mL), 3:1 hexano-éter (10 mL) y hexano (10 mL). El precipitado se secó para proporcionar 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (6,90 g, 45%). LCMS: (FA) ES+ 354. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,38 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

[00402] **Etapa 3:** 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

[00403] Se disolvió 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfanil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (7,2 g, 20,4 mmol) en DCM (200 mL) y THF (100 mL) y se añadió m-CPBA (9,14 g, 40,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. Sulfito de sodio (5,14 g, 40,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos seguido por la adición de carbonato de potasio (8,45, 61,2 mmol). La suspensión se agitó a rt durante 1 hora y

se filtró a través de celite, se lavó con DCM y el solvente se evaporó para proporcionar 3-yodo-4-ciano-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (6,80 g, 78%). LCMS: (FA) ES+ 386. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ:4,45 (q, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,43 (t, 3H).

[00404] **Etapa 4:** 4-ciano-5-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00405] 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (5,60 g, 0,0145 mol) y 2,4-dimetoxibencilamina (3,51 mL, 0,0234 mol) se combinaron en tetrahidrofurano (100 mL) y se agitaron a 60 °C durante 3 días. La reacción se concentró in vacuo, se diluyó con diclorometano y hexanos y el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título (5,56, 81%) como un sólido amarillo. LCMS: (FA) ES^+, 473. ^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 9,05 (s, 1H) 7,10 (d, 1H, J = 8,57Hz), 6,60-6,50 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 3H).

[00406] **Etapa 5:** 4-ciano-3,5-diyodotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00407] A una solución de 4-ciano-5-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo (4,50 g, 9,53 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (22,5 mL, 292 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evaporó y el exceso de ácido trifluoroacético se extrajo

en forma ezeotrópica con tolueno. El material bruto se diluyó con acetato de etilo, luego se trató con solución de bicarbonato de sodio saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo cinco veces y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. La cromatografía en columna se realizó para producir 5-amino-4-ciano-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo (2,85 g, 88%). LCMS: (FA) ES^+, 323. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 8,18 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 3H). A una suspensión de 5-amino-4-ciano-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo (2,85 g, 8,85 mmol) en acetonitrilo (46,2 mL) bajo argón se añadió diyodometano (2,49 mL, 31,0 mmol). La mezcla se calentó a 38°C durante 30 minutos, luego nitrito de amilo (2,59 g, 22,1 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente luego la mezcla se concentró y se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (3,20 g, 79%). LCMS: (FA) ES^+, 434. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 4,33-4,27 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 3H).

[00408] **Etapa 6:** 5-[2-(acetilamino)piridin-4-il]-4-ciano-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00409] A una solución de 4-ciano-3,5-diyodotiofeno-2-carboxilato de etilo (0,473 g, 1,09 mmol) y N-[4-(trimetilstannil)piridin-2-il]acetamida (0,392 g, 1,31 mmol) en dioxano (10,2 mL) se añadió cloruro de litio (0,139 g, 3,28 mmol), yoduro de cobre (0,0624 g, 0,328 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

(0,0947 g, 0,0819 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se llenó de nuevo con argón, luego la solución se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de diclorometano y metanol hasta que casi todos los sólidos se han disuelto. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,312 g, 65%). LCMS: (FA) ES+ 442. ^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 8,54–8,49 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 4,38–4,32 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,36–1,29 (m, 3H).

[00410] **Etapa 7:** 5-[2-(acetilamino)piridin-4-il]-3-(4-clorobencil)-4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00411] A una solución de 5-[2-(acetilamino)piridin-4-il]-4-ciano-3-yodotiofeno-2-carboxilato de etilo (0,209 g, 0,474 mmol) en tetrahidrofurano (3,3 mL) se añadió cloruro de 4-clorobencilzinc (0,50 M de solución en tetrahidrofurano, 1,89 mL, 0,947 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,0182 g, 0,0355 mmol) bajo argón. La solución se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó in vacuo. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,159 g, 76%). LCMS: (FA) ES^+, 440. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,66 (br s, 1 H), 8,60 (br s, 1H), 8,38 (d, J=5,27Hz ,1H), 7,51–7,47 (m, 1H), 7,33–7,23 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (q, J=7,03Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,03Hz, 3H).

[00412] **Etapa 8:** Ácido 5-[2-(Acetilamino)piridin-4-il]-3-(4-clorobencil)-4-cianotiofeno-2-carboxílico

[00413] A una solución de 5-[2-(acetilamino)piridin-4-il]-3-(4-clorobencil)-4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (1,28 mL) y agua (0,85 mL) se añadió hidróxido de sodio (1,0M solución en agua, 0,236 mL, 0,236 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó a pH 6 usando HCl 1 N acuoso (0,300 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y luego se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,058 g, 78%). LCMS: (FA) ES^+, 412. ^1H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 10,72 (s, 1H), 8,46–8,41 (m, 2H), 7,42–7,39 (m, 1H), 7,36–7,32 (m, 4H) 4,53 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

[00414] **Etapa 9:** 5-[2-(Acetilamino)piridin-4-il]-3-(4-clorobencil)-4-cianotiofeno-2-carboxamida

[00415] A una solución de ácido 5-[2-(acetilamino)piridin-4-il]-3-(4-clorobencil)-4-cianotiofeno-2-carboxílico (0,0710 g, 0,172 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N’-etilcarbodiimida (0,0991 g, 0,517 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,0528 g, 0,345 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos, luego se añadió 33% de hidróxido de amonio (33:67 amoníaco:agua, 0,298 mL, 3,45 mmol). La solución luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego la mezcla se concentró y se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,031 g, 42%). LCMS: (FA) ES^+, 411. ^1H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 10,79 (s, 1H), 8,50–8,46 (m, 2H), 8,14 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,47–7,43 (m, 1H), 7,39–7,34 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

[00416] **Etapa 10:** *N*–{4–[4–(4–clorobencil)–3–ciano–5–(4*H*–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]piridin–2–il}acetamida (Compuesto **71**)

[00417] A una solución de 5–[2–(acetilamino)piridin–4–il]–3–(4–clorobencil)–4–cianotiofeno–2–carboxamida (0,030 g, 0,073 mmol) en tolueno (0,75 mL) se añadió 1,1–dimetoxi–N,N–dimetilmetanamina (0,0970 mL, 0,730 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 90 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en ácido acético (0,75 mL). Hidrazina (0,0114 mL, 0,365 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua. El precipitado se recolectó, se lavó con agua y secó en un horno de vacío para producir el compuesto del título (0,016 g, 48%). LCMS: (FA) ES^+, 435. ^1H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 10,76 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54–8,46 (m, 2H), 7,50–7,47 (m, 1H), 7,37–7,26 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

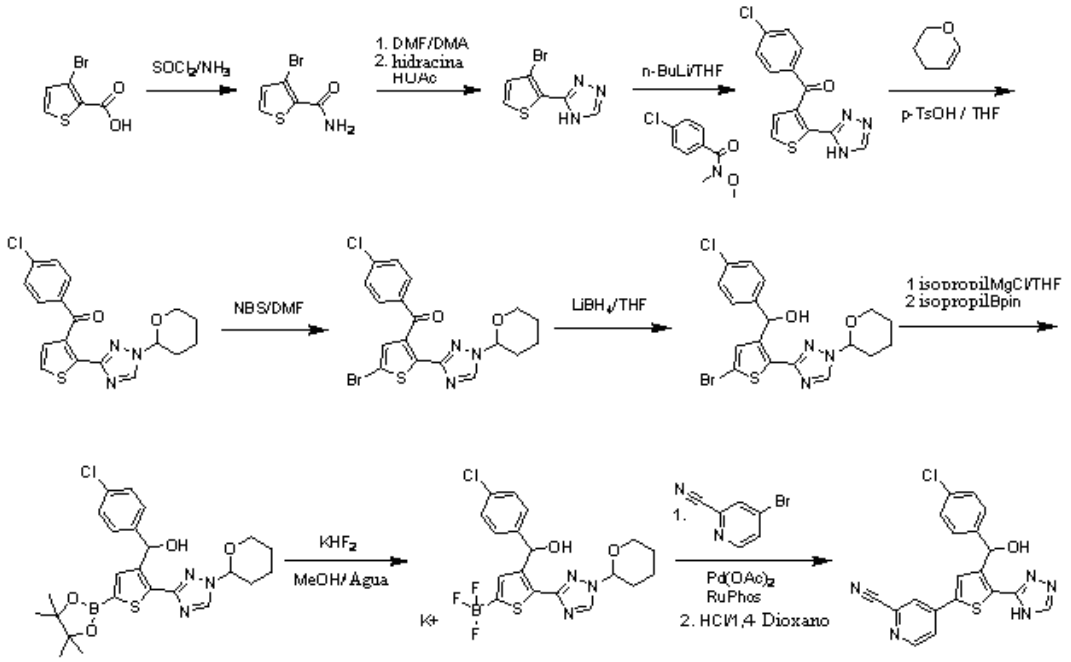
[00418] **Etapa 11:** 2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-(4-clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (Compuesto **12**)

[00419] A una solución de *N*-{4-[4-(4-clorobencil)-3-ciano-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (0,020 g, 0,046 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió hidróxido de sodio (solución 1,0 M en agua, 2,0 mL, 2,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, y los extractos orgánicos combinados luego se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,007 g, 30%). LCMS: (FA) ES^+, 393. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 8,75 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,34-6,29 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

[00420] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 1:

36	LCMS: (FA) ES+ 355, 357
74	LCMS: (FA) ES+, 412, 414.
143	LC/MS: (FA) ES+ 371; ES- 369
148	LCMS: (FA) ES+ 394
179	LC/MS: (FA) ES+ 467
180	LC/MS: (FA) ES+ 444; ES- 442

[00421] Ejemplo 2 : Síntesis de 4-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)picolinonitrilo (Compuesto 81)



[00422] Etapa 1: 3-Bromotiofeno-2-carboxamida

[00423] Se pesó ácido 3-Bromotiofeno-2-carboxílico (63,61 g, 307,2 mmol) en un balón de 1 L equipado con condensador de reflujo y el balón se purgó con argón. A este balón se añadió tolueno (636,1 mL, 5972 mmol) y cloruro de tionilo (44,82 mL, 614,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100°C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 mL). El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (954,1 mL, 11760 mmol) luego se añadió lentamente amoníaco 10 M en agua (170 mL, 2500 mmol) en la solución. La mezcla se agitó durante 5h a temperatura

ambiente. La cromatografía en capa fina mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se sometió a evaporación rotatoria para eliminar THF y el residuo sólido en agua se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado luego se lavó con agua y secó al vacío para dar 3-bromotiofeno-2-carboxamida como un sólido blanco (33,26 g, 52,5%). LCMS: (FA) ES+ 206,0, 208,0

[00424] **Etapa 2:** 3-(3-Bromotiofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol

[00425] 3-Bromotiofeno-2-carboxamida (33,2 g, 161 mmol) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 mL, 800 mmol) y tolueno (100 mL, 900 mmol) se calentó a 90 °C durante 2h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en ácido acético (183 mL, 3220 mmol). Se añadió hidrazina (20 mL, 600 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C nuevamente. Después de 40 min, LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar la mayor parte del ácido acético. Se añadió agua y el precipitado se recolectó y secó al aire durante la noche para proporcionar 3-(3-bromotiofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol como un polvo blanco (31,7 g, 85,6%). LCMS: (FA) ES+ 230,0, 232,0

[00426] **Etapa 3:** (4-Clorofenil)[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanona

[00427] A una solución de 3-(3-bromo-2-tienil)-4H-1,2,4-triazol (15,05 g, 65,41 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL, 6000 mmol) se añadió gota a gota BuLi 2,5 M en hexanos (104 mL, 262 mmol) a -70°C (temperatura interna) y la solución se agitó durante 30

min a −78°C. Una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (41,24 g, 206,6 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL, 1000 mmol) luego se añadió gota a gota en la suspensión. La mezcla resultante se agitó durante 60 min a −78°C. Cloruro de amonio (17,49 g, 327,0 mmol) en agua (100 mL, 6000 mmol) se añadió a la mezcla a −78°C y la mezcla se agitó durante 15 min antes de calentar a rt. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron con sulfato de sodio, y luego se filtraron para eliminar el agente desecante. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar (4-clorofenil)[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanona como sólido blanco (16,8g, 88,5%). LCMS: (FA) ES+ 289,9, 291,8

[00428] **Etapa 4:** (4-Clorofenil)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)metanona

[00429] En un balón de 500 ml, (4-clorofenil)[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanona (16,89 g, 58,29 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (500,0 mL, 6164 mmol). A la solución se añadieron dihidropirana (31,9 mL, 3,50E2 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (16,6 g, 87,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3h a rt. La reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL). La fase acuosa se separó y luego se extrajo con EtOAc (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro. El agente desecante se extrajo por filtración y el filtrado

se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar (4-clorofenil)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)metanona como un aceite que se secó al alto vacío durante la noche (19,4, 89,1%). LCMS: (FA) ES+ 374,2, 376,1.

[00430] **Etapa 5:** (5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona

[00431] A una mezcla de (4-clorofenil){2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}metanona (20,2 g, 54,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (350 mL, 4500 mmol) se añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida (14,42 g, 81,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL, 600 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a rt con cuidado para bloquear la reacción de la exposición a la luz ambiente. Después de 3 horas de reacción, LCMS mostró tanto material inicial como producto. Se añadió N-bromosuccinimida adicional (6,732 g, 37,82 mmol) y la mezcla se agitó a rt nuevamente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y solución de bicarbonato de sodio y luego la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase en EtOAc se secó y se evaporó al vacío a un residuo, que se purificó por cromatografía para proporcionar (5-bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona como un sólido blanco (18,0, 73,5%). LCMS: (FA) ES+ 451,9, 453,9

[00432] **Etapa 6:** (5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)(4-clorofenil)metanol

[00433] A una solución de {5-bromo-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}(4-clorofenil)metanona (11,81 g, 26,08 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL, 4000 mmol) se añadió tetrahidroborato de litio (52,17 mmol, 52,17 mmol) en tetrahidrofurano (26 mL, 320 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a rt durante 3h y luego enfrió en baño de hielo seco-acetona. Se añadió ácido acético (7,1 mL, 120 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó con sulfato de sodio. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (5-bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-3-il)(4-clorofenil)metanol como un polvo blanco (11,2, 94,2%). LCMS: (FA) ES+ 454,0, 456,0

[00434] **Etapa 7:** (4-clorofenil)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il)metanol

[00435] A una mezcla de {5-bromo-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}(4-clorofenil)metanol (5,19 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (146,9 mL, 1811 mmol) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1 M en THF, 34,2 mL, 34,2 mmol) at

-40°C bajo argón. Después de la adición, la temperatura de reacción se elevó a rt durante 15 min. La mezcla luego se enfrió a -78°C y se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane (8,149 mL, 39,94 mmol). Después de la adición, la mezcla se llevó a rt. Después de 1h, la mezcla se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se enfrió a rt y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agitó durante 10 min luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía para proporcionar (4-clorofenil)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il)metanol como un aceite espeso (5,32g, 65,0%). LCMS: (FA) ES+ 502,2, 504,1.

[00436] **Etapa 8:** (4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)trifluoroborato de potasio

[00437] A una suspensión de (4-clorofenil)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-il)metanol en metanol (3,5 mL, 87 mmol) bajo argón se añadió fluoruro hidrógeno de potasio (3,13 g, 40,0 mmol) en una porción a 0 °C. Se añadió gota a gota agua (8,06 mL, 447 mmol). Después de la adición, se retiró el al baño de agua-hielo y la mezcla se agitó a rt durante el fin de semana. La mezcla se evaporó y el residuo se secó al alto vacío. La mezcla bruta se extrajo con acetona caliente 3 veces. Los extractos se combinaron

y evaporaron a sequedad para proporcionar (4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)trifluoroborato de potasio como un polvo blanco (6,34g, 100%). LCMS: (AA) ES- 442,2, 444,2, ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,71 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,45 (td, J = 4,77, 2,42, 2,42 Hz, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,80 (d, J = 4,16 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 4,74, 1,41 Hz, 1H), 5,57 (td, J = 9,49, 2,15, 2,15 Hz, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 1H), 2,21-1,88 (m, 3H), 1,76-1,47 (m, 3H).

[00438] **Etapa 9:** 4-(4-((4-Clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)picolinonitrilo (Compuesto **81**)

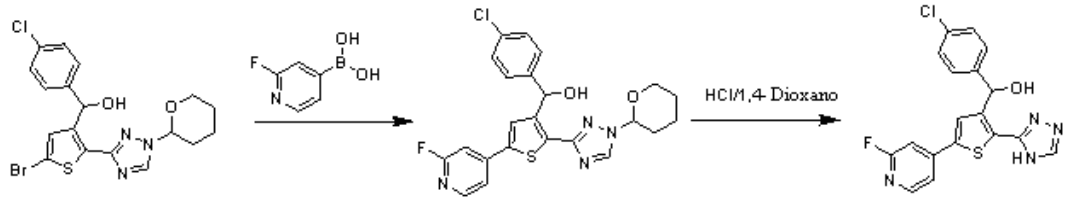
[00439] Una mezcla de (4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)trifluoroborato de potasio (0,133 g, 0,276 mmol), 4-bromo-piridina-2-carbonitrilo (60,6 mg, 0,331 mmol) , 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (24,8 mg, 0,0533 mmol), acetato de paladio (4,6 mg, 0,020 mmol) y carbonato de sodio (77 mg, 0,73 mmol) en etanol (6,2 mL, 110 mmol) se desgasificó con argón y luego se calentó a 85°C durante 13 h. La mezcla se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar un intermediario. LCMS: (AA) ES+ 478,1, 480,0. Este intermediario en 1,4-dioxano (2,0 mL, 26 mmol), alcohol ter-butílico (2,0 mL, 21 mmol) y 4,00 M HCl en dioxano(3,0 mL, 14 mmol) se calentó a 60°C durante 1h. La mezcla se evaporó a sequedad y luego se purificó por HPLC para proporcionar 4-(4-((4-

clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)picolinonitrilo (12,4mg, 11,4%). LCMS: (FA) ES+ 394,3, 396,1. 1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 14,69-13,48 (br, 1H), 8,69 (d, J = 6,79 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,08-7,88 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H).

[00440] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 2:

3	LCMS: (AA) ES+ 394, 396.
8	LCMS: (FA) ES+ 399, 401.
10	LCMS: (AA) ES+ 408, 410.
13	LCMS: (AA) ES+ 425, 427.
16	LCMS: (AA) ES+ 387, 389.
17	LCMS: (AA) ES+ 399, 401.
23	LCMS: (FA) ES+ 385, 387.
25	LCMS: (AA) ES+ 403, 405, 407.
42	LCMS: (AA) ES+ 419, 421.
48	LCMS: (AA) ES+ 394, 396.
57	LCMS: (AA) ES+ 425, 427.
64	LCMS: (AA) ES+ 438, 440.
68	LCMS: (FA) ES+ 388, 390.
147	LCMS: (AA) ES+ 451, 453
197	LCMS: (AA) ES- 431, 433, 435

[00441] Ejemplo 3: Síntesis de (4-clorofenil)[5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol (Compuesto 21)



[00442] **Etapa 1:** (4-Clorofenil){5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}metanol

Una mezcla de {5-bromo-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}(4-clorofenil)metanol (734 mg, 1,61 mmol), 2-fluoro-4-piridinilborónicoacid (455 mg, 3,23 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (93,3 mg, 0,0807 mmol) y carbonato de cesio (1,58 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (10,1 mL, 129 mmol) y agua (1,45 mL, 80,7 mmol) se irradió en un horno a microonda a 140 °C bajo argón durante 20 min. La mezcla de reacción se cargó seca en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con EtOAc en hexanos, 0-80% de gradiente) para proporcionar (4-clorofenil){5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}metanol como un sólido blanco (0,71g, 92,8%). LCMS: (AA) ES+ 471,1, 473,1

[00443] **Etapa 2:** (4-clorofenil)[5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol (Compuesto **21**)

[00444] Una mezcla de (4-Clorofenil){5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}metanol (0,261 g, 0,554 mmol), alcohol ter-butílico (3,9 mL, 41 mmol), 1,4-dioxano (2,6 mL, 33 mmol) y 4,00 M HCl en dioxano(3,66

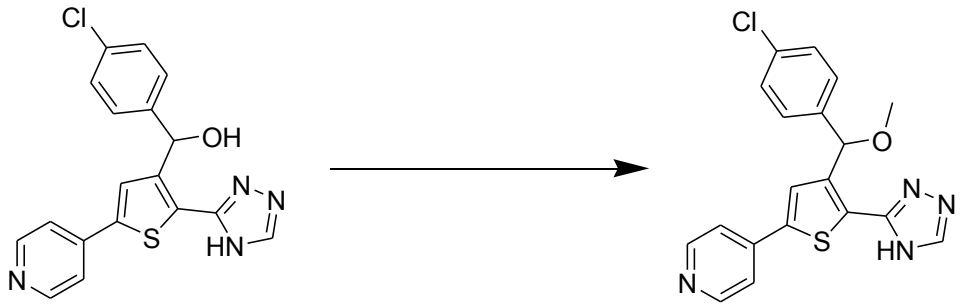
mL, 16,6 mmol) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió. Se añadió una pequeña cantidad de agua, seguido por la adición de bicarbonato de sodio (0,745 g, 8,87 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se evaporó al vacío. El residuo se purificó por (HPLC para proporcionar 4-clorofenil)[5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol como un sólido blanco. LCMS: (AA) ES+ 387,2, 389,1; 1H RMN (300 MHz, d_4-metanol) δ: 8,51 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,41 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,37-7,23 (m, 3H), 6,76 (s, 1H).

[00445] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 3:

11	LCMS: (AA) ES+ 383, 385.
14	LCMS: (AA) ES+ 403, 405, 407.
26	LCMS: (AA) ES+ 387, 389.
30	LCMS: (AA) ES+ 403, 405, 407.
34	LCMS: (AA) ES+ 387, 389.
40	LCMS: (AA) ES+ 403, 405, 407.
41	LCMS: (AA) ES+ 426, 428.
43	LCMS: (AA) ES+ 383, 385.
45	LCMS: (AA) ES+ 387, 389.
52	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.
55	LCMS: (AA) ES+ 370, 372.
59	LCMS: (AA) ES+ 370, 372.
69	LCMS: (AA) ES+ 383, 385.
75	LCMS: (AA) ES+ 384, 386.
77	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.

79	LCMS: (AA) ES+ 370, 372.
84	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.

[00446] **Ejemplo 4: Síntesis de 4-[4-[(4-clorofenil)(metoxi)metil]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (Compuesto 6)**



[00447] A una solución de (4-clorofenil)[5-piridin-4-il-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol (100 mg, 0,271 mmol) en metanol (10 mL) se añadió HCl concentrado (2,0 mL, 24 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y alcalinizó con bicarbonato de sodio, se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con 0-5% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 78%). LCMS: (AA) ES+ 383,3, 385,2; 1H RMN (300 MHz, , d_6-DMSO) δ: 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 4,79 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,31 (d, J = 9,06 Hz, 3H).

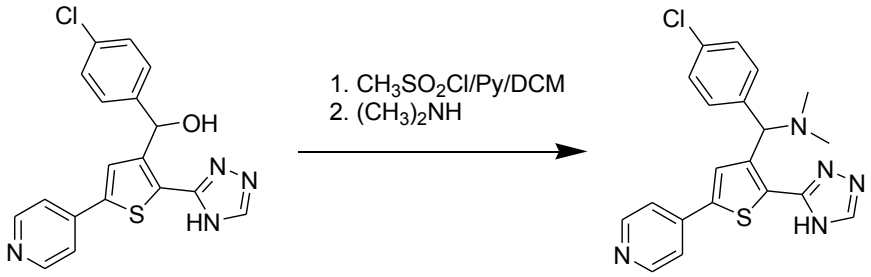
[00448] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 4:

220	LCMS: (AA) ES+ 440, 442.

[00449]

[00450] Ejemplo 5: Síntesis de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-1-[5-piridin-4-il-2-(4H-1,2,4-triazol-3- il)-3-tienil]metanamina (Compuesto 9)

[00451]



[00452] A una mezcla de (4-clorofenil)[5-piridin-4-il-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol (141 mg, 0,382 mmol) (sintetizado de manera análoga a la que se describe en el Ejemplo 3) en cloruro de metileno (2,8 mL) se añadió piridina (6,0 mL, 74 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,148 mL, 1,91 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se calentó a rt y se agitó durante 30 min y luego se calentó a 60°C durante 20 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y dimetilamina (0,553 mL, 11,5 mmol) en THF se añadió a la mezcla. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a rt durante 30 min y luego se calentó a 55°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, concentró, y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-1-[5-piridin-4-il-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanamina en forma de polvo blanco (115 mg, 76%). LCMS: (AA) ES+ 396,3, 398,1; ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 14,48-14,27 (m, 1H), 8,71 (s, 1H),

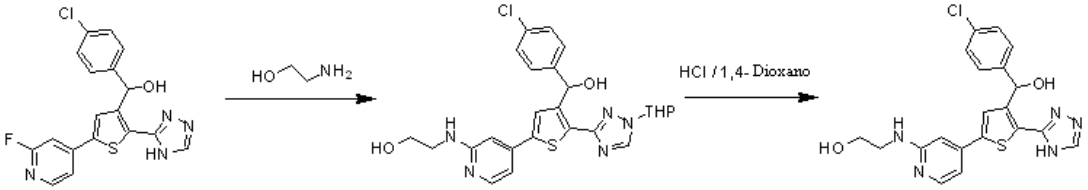
8,57 (dd, J = 4,55, 1,62 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,73–7,63 (m, 4H), 7,39–7,30 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 2,13 (s, 6H).

[00453] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 5:

33	LCMS: (AA) ES+ 410, 412.
44	LCMS: (AA) ES+ 396, 398.
51	LCMS: (AA) ES+ 408, 410.
65	LCMS: (AA) ES+ 396, 398.
86	LCMS: (AA) ES+ 453, 455.
90	LCMS: (AA) ES+ 465, 467
135	LCMS: (AA) ES+ 507, 509.
139	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
146	LCMS: (FA) ES+ 520, 522
151	LCMS: (AA) ES+ 465, 467
152	LCMS: (FA) ES+ 510, 512
154	LCMS: (FA) ES+ 494, 496
161	LCMS: (AA) ES+ 410, 412
163	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
164	LCMS: (AA) ES+ 495, 497.
167	LCMS: (AA) ES+ 476, 478
173	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
176	LCMS: (AA) ES+ 465, 467
182	LCMS: (AA) ES+ 495, 497
183	LCMS: (AA) ES+ 496, 498.
185	LCMS: (AA) ES+ 411, 413
192	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.
196	LCMS: (AA) ES+ 536, 538
200	LCMS: (AA) ES+ 480, 482

201	LCMS: (AA) ES+ 481, 483
204	LCMS: (AA) ES+ 453, 455
206	LCMS: (AA) ES+ 476, 478
208	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
209	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
212	LCMS: (AA) ES+ 495, 497.
216	LCMS: (AA) ES+ 501, 503
221	LCMS: (AA) ES+ 529, 531
224	LC/MS: (FA) ES+ 572, 574; ES- 570, 572.
229	LCMS: (AA) ES+ 495, 497.
234	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
240	LCMS: (AA) ES+ 507, 509
241	LCMS: (AA) ES+ 465, 467
242	LCMS: (AA) ES+ 507, 509
243	LCMS: (AA) ES+ 458, 460
247	LCMS: (AA) ES+ 507, 509
248	LCMS: (AA) ES+ 495, 497
251	LCMS: (AA) ES+ 442, 444
254	LCMS: (FA) ES+ 452, 454
259	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.
261	LCMS: (AA) ES+ 453, 455
267	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
268	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.
270	LCMS: (AA) ES+ 508, 510
283	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.

[00454] Ejemplo 6: Síntesis de 2-({4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2- tienil]piridin-2-il}amino)etanol (Compuesto 49)

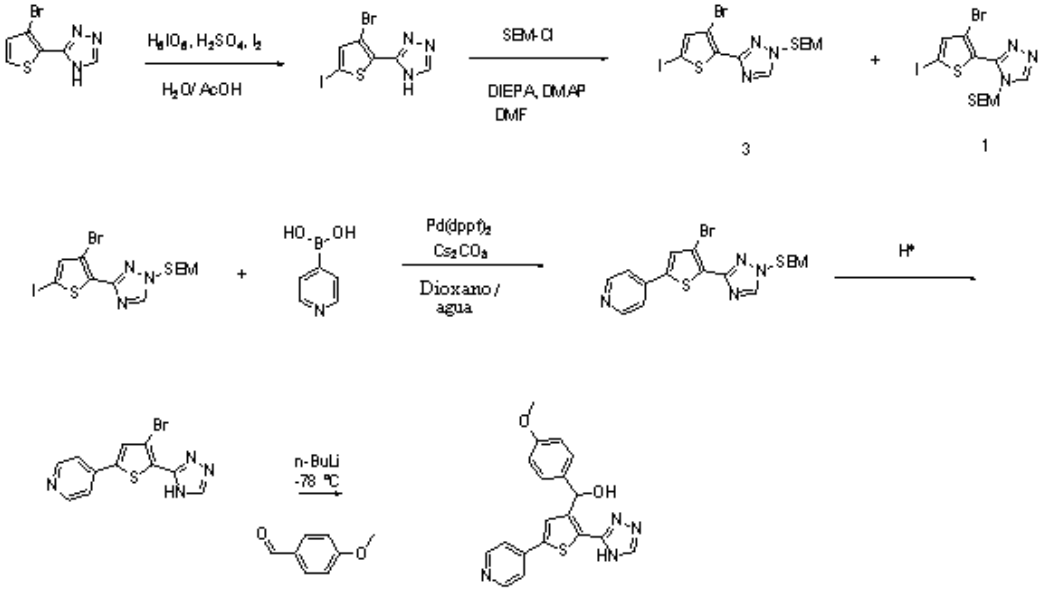


[00455] Una mezcla de (4-clorofenil){5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3-tienil}metanol (80,0 mg, 0,170 mmol), etanolamina (0,104 g, 1,70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,118 mL, 0,679 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 mL, 7 mmol) se calentó a 200°C durante 1 h bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con butanol. La fase de butanol se recolectó y se evaporó a un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2, elución con 0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar el intermediario. El intermediario en 1,4-dioxano (1,0 mL, 13 mmol) y HCl concentrado (1,0 mL, 12 mmol) se agitó a rt durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, elución con 0-70% (MeOH/DCM/NH4OH, 13/85/2) en DCM) para proporcionar 2-({4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}amino)etanol (17,6mg, 24,2%). LCMS: (AA) ES+ 428,2, 430,0; ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 14,66-14,13 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,30 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,81-6,68 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,34 (d, J = 5,88 Hz, 3H).

[00456] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 6:

28	LCMS: (AA) ES+ 435, 437.
62	LCMS: (AA) ES+ 398, 400.

[00457] **Ejemplo 7: Síntesis de (4-metoxifenil)[5-piridin-4-il-2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil]metanol (Compuesto 85)**



[00458] **Etapa 1:** 3-(3-Bromo-5-yodo-2-tienil)-4H-1,2,4-triazol.

A una mezcla de 3-(3-bromo-2-tienil)-4H-1,2,4-triazol (1,12 g, 4,87 mmol), yodo (1,12 g, 4,41 mmol) y ácido peryódico (4,80 g, 24,8 mmol) en ácido acético (11,0 mL, 200 mmol) se añadieron agua (8,0 mL, 400 mmol) y ácido sulfúrico (2,0 mL, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante dos

días. El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración. La torta sólida se lavó con agua y secó bajo alto vacío a 40°C para dar el producto como un sólido blanco (1,74 g, 100% de rendimiento, como un sólido blanco). LCMS: (FA) ES^+, 357,7. ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,63(s, 1H), 7,43 (s, 1H)

[00459] **Etapa 2:** 3-(3-Bromo-5-yodo-2-tienil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol.

[00460] A una solución de 3-(3-bromo-5-yodo-2-tienil)-4H-1,2,4-triazol (500,0 mg, 1,40 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (17,2 mg, 0,140 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (17,0 mL, 220 mmol) se añadió [β-cloruro de (Trimetilsilil)etoxi]metilo (0,270 mL, 1,55 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a rt. Se añadieron agua (5,0 mL) y EtOAc (5mL), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 0-30% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (653 mg, (87% isómero mayor, 13% isómero menor) LCMS: (FA) ES^+, 486, 488. (isómero mayor) ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,81(s, ,1H), 7,45 (s, 1H), 5,540-5,545 (s, br, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 0,840-0,880(m, 2H), -0,05 (s, 9H). LCMS: (FA) ES^+, 486, 488. (isómero menor) ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,215(s, ,1H), 7,615 (s, 1H), 5,48(s, br, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 0,75-0,80(m, 2H), -0,08 (s, 9H).

[00461] **Etapa 3:** 4-[4-Bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina.

[00462] Una mezcla de 3-(3-bromo-5-yodo-2-tienil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol (653,0 mg, 1,34 mmol), ácido piridin-4-borónico (248 mg, 2,02 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (55,2 mg, 0,067 mmol) y carbonato de cesio (1,80 g, 5,37 mmol) en 1,4-dioxano (8,40 mL, 107 mmol) y agua (1,2 mL, 67,1 mmol) se calentó a 110°C bajo una atmósfera de argón durante la noche. Se añadieron agua (3 mL) y EtOAc (3 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (438 mg, 74,6 %). LCMS: (FA) ES^+, 438, 440. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ:8,87(s, 1H), 8,62-8,64 (dd, J = 1,5 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,30-7,75 (dd, J = 1,5, 2H), 5,58-5,59 (s, br, 2H), 3,40-3,69 (m, 2H), 0,840-0,890(m, 2H), -0,04 (s, 9H).

[00463] **Etapa 4:** 4-[4-Bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina.

[00464] Se disolvió 4-[4-Bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (111,0 mg, 0,224 mmol) en cloruro de metileno (3,0 mL, 47 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (3,0 mL, 39 mmol) y la solución se agitó a rt durante la noche. Después de completar la reacción,

se añadió $NaHCO_3$ saturado (1 mL) y la reacción se agitó a rt durante 20 min. Se añadió EtOAc (5 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 2–20% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (222 mg, 54%). LCMS: (FA) ES^+, 307, 309. ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO)) δ: 14,5(s,br,1H), 8,70–8,72 (dd, J = 1,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90–7,94 (dd, J = 1,5 Hz, 2H)

[00465] **Etapa 5**: (4–Metoxifenil)[5–piridin–4–il–2–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–3–tienil]metanol (Compuesto **85**)

[00466] A una mezcla de 4–[4–bromo–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]piridina (222,0 mg, 0,730 mmol) en tetrahidrofurano (5,9 mL, 72,3 mmol) enfriada a –78°C se añadió gota a gota n–BuLi en hexanos (2,50 M, 1,2 mL, 2,90 mmol) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a –78°C durante 30 min. A la solución se añadió gota a gota una solución de 4–metoxibenzaldehído (0,53 mL, 4,34 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL, 60 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 min a –78°C. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (2mL) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (5mL) luego la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para producir 62,0 mg como un sólido amarillo (23,5%). LCMS: (FA) ES^+, 365. ^1H

RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,68(s, 1H), 8,55–8,57 (dd, J = 1,5 Hz , 2H), 7,81(s, br, 1H), 7,63–7,65(dd, J = 1,5 Hz , 2H), 7,40–7,44(d, , J = 8,78 Hz, 2H), 6,82–6,84(d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,72 (s, br, 1H), 3,68–3,69 (s, br, 3H).

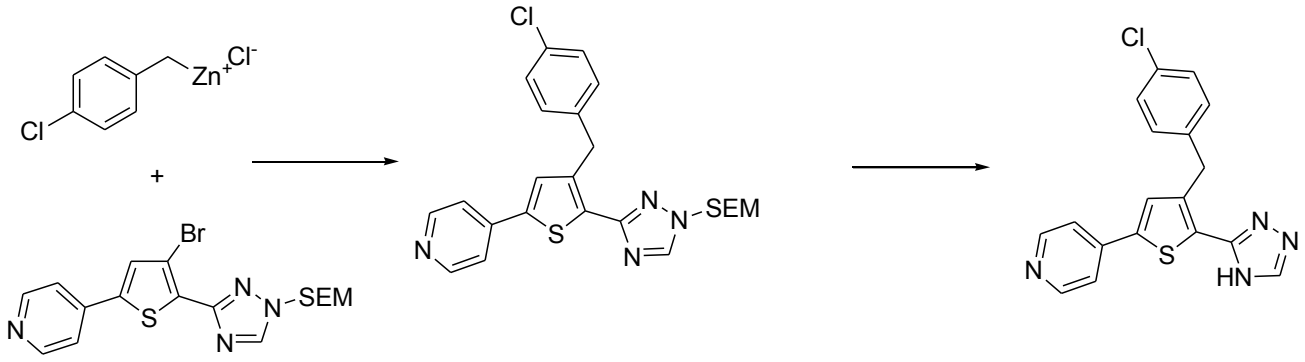
[00467] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 7:

130	LCMS: (FA) ES+ 383,4
132	LCMS: (FA) ES+ 386,3
133	LCMS: (FA) ES+ 418,3
134	LCMS: (FA) ES+ 415,3
136	LCMS: (FA) ES+ 403
138	LCMS: (FA) ES+ 367,4
141	LCMS: (FA) ES+ 363,3
142	LCMS: (FA) ES+ 403,3
155	LCMS: (FA) ES+ 353,4
158	LCMS: (FA) ES+ 379,4
159	LCMS: (FA) ES+ 403,3
162	LCMS: (FA) ES+ 371,3
169	LCMS: (FA) ES+ 387,3
171	LCMS: (FA) ES+ 386,4
174	LCMS: (FA) ES+ 363,5
175	LCMS: (FA) ES+ 386,4
183	LCMS: (FA) ES+ 381,4
186	LCMS: (FA) ES+ 417, 419.
187	LCMS: (FA) ES+ 387,3
188	LCMS: (FA) ES+ 367,4
191	LCMS: (FA) ES+ 399,4
193	LCMS: (FA) ES+ 403,4

198	LCMS: (FA) ES+ 411.
199	LCMS: (FA) ES+ 371,4
202	LCMS: (FA) ES+ 379,4
203	LCMS: (FA) ES+ 403.
207	LCMS: (FA) ES+ 412,3
208	LCMS: (FA) ES+ 385.
214	LCMS: (FA) ES+ 412,4
215	LCMS: (FA) ES+ 393.
217	LCMS: (FA) ES+ 369,4
219	LCMS: (FA) ES+ 403,4
228	LCMS: (FA) ES+ 385,4
231	LCMS: (FA) ES+ 413,3
232	LCMS: (FA) ES+ 387,3
233	LCMS: (FA) ES+ 419,2
235	LCMS: (FA) ES+ 371,3
236	LCMS: (FA) ES+ 413,4
239	LCMS: (FA) ES+ 383,4
246	LCMS: (FA) ES+ 395,4
249	LCMS: (FA) ES+ 365,3
252	LCMS: (FA) ES+ 413,4
253	LCMS: (FA) ES+ 363,3
256	LCMS: (FA) ES+ 379,4
257	LCMS: (FA) ES+ 386,4
258	LCMS: (FA) ES+ 412,3
260	LCMS: (FA) ES+ 403,2
263	LCMS: (FA) ES+ 387,3
264	LCMS: (FA) ES+ 383,4
266	LCMS: (FA) ES+ 371,3
271	LCMS: (FA) ES+ 355,4

272	LCMS: (FA) ES+ 366,3
275	LCMS: (FA) ES+ 387,4
276	LCMS: (FA) ES+ 412,3
279	LCMS: (FA) ES+ 417, 419.
280	LCMS: (FA) ES+ 385.
281	LCMS: (FA) ES+ 403.
284	LCMS: (FA) ES+ 403

[00468] **Ejemplo 8: Síntesis de 4-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (Compuesto 5)**



[00469] **Etapa 1:** 4-[4-(4-Clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4- triazol-3-il)-2-tienil]piridina

[00470] Bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (4,38 mg, 0,00857 mmol) y 4-[4-bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (0,075 g, 0,17 mmol) se combinaron en un balón seco equipado con barra agitadora y sellado con un tabique. El balón se evacuó/cargó de nuevo con nitrógeno tres veces luego se añadió gota a gota una solución de

cloruro de 4-clorobencilzinc en tetrahidrofurano (0,50 M, 0,720 mL, 0,360 mmol) por medio de una jeringa. Se fijó una línea de nitrógeno y la reacción se agitó a rt durante 30 minutos, luego a 60°C durante ~2 horas. La reacción se enfrió a rt, se diluyó con EtOAc y solución saturada de cloruro de amonio, luego la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de bicarbonato, luego salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio. La mezcla se filtró luego se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice, elución 100% de hexano a 100% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. Se produjeron 63 mg (76% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+, 483, 485.

[00471] **Etapa 2:** 4-[4-(4-Clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (Compuesto **5**)

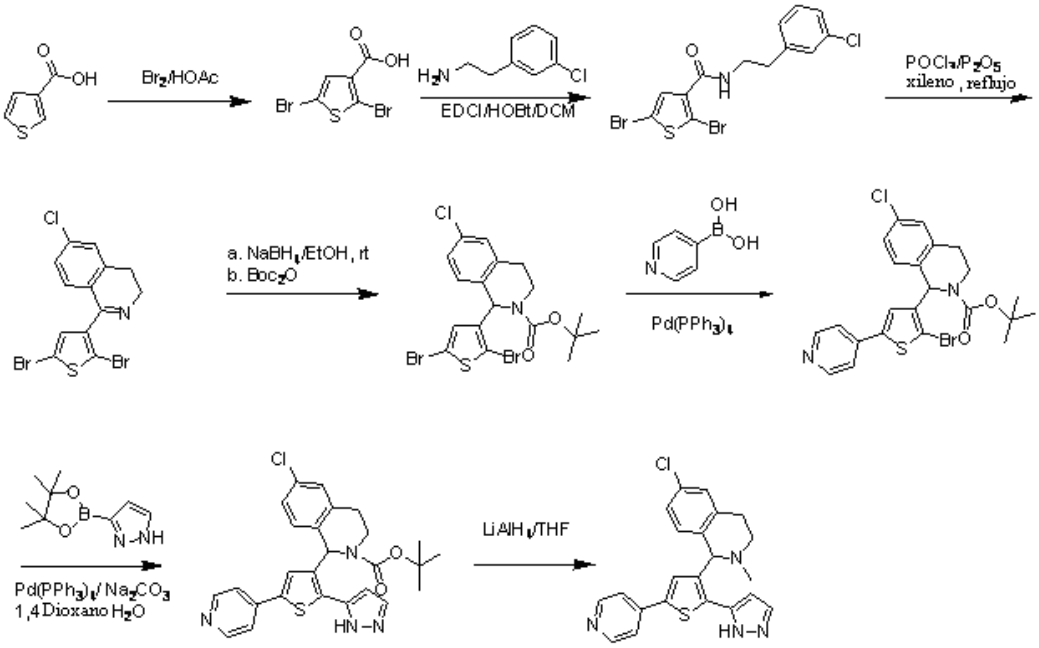
[00472] La 4-[4-(4-clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridina (58 mg, 0,12 mmol) y cloruro de metileno (4,0 mL, 62 mmol) se combinaron en un balón equipado con barra agitadora. La mezcla se agitó y ácido trifluoroacético (1,1 mL, 14 mmol) se añadió en una porción. La solución amarilla resultante se agitó durante la noche a rt bajo atmósfera de nitrógeno. El exceso de solvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se digirió en una mezcla de EtOAc y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó luego se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica

se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de bicarbonato, luego salina, luego se secaron con sulfato de sodio. La mezcla se filtró luego se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, elución 100% de DCM a 100% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un polvo blancuzco. Produjo 41 mg (97% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+, 353, 355. ^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 14,31 (1H, br s), 8,67 (1H, br s), 8,55 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,36–7,30 (4H, m), 4,47 (2H, s).

[00473] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 8:

87	LCMS: (FA) ES+ 370.

[00474] Ejemplo 9: Síntesis de 6–cloro–2–metil–1–[2–(1H–pirazol–5–il)–5–piridin–4–il–3–tienil]–1,2, 3,4–tetrahidroisoquinolina (Compuesto 58)



[00475] **Etapa 1:** Ácido 2,5-Dibromo-3-tenoico

[00476] En un balón de 500 ml se colocó ácido 3-tenoico (16,04 g, 125,2 mmol) y ácido acético (200 mL, 4000 mmol). A la mezcla se añadió bromo (32,24 mL, 625,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h at 60 °C. La mezcla se dejó enfriar a rt luego se diluyó con hielo-agua. Se añadió bisulfito de sodio (52,10 g, 500,7 mmol). El precipitado resultante se recolectó por filtración y luego se lavó con agua para dar ácido 5-dibromo-3-tenoico como un polvo blancuzco (33,4, 93,3%). LCMS (FA) ES+ 284,9, 286,9.

[00477] **Etapa 2:** 2,5-dibromo-N-[2-(3-clorofenil)etil]tiofeno-3-carboxamida

[00478] A una mezcla de ácido 2,5-dibromo-3-tenoico (10,0 g, 35,0 mmol), 2-(3-

clorofenil)etanamina (7,08 g, 45,5 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,89 g, 38,5 mmol) en cloruro de metileno (291 mL, 4550 mmol) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (12,1 g, 62,9 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con 1NHCl, agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase de DCM se secó y evaporó para proporcionar 5-dibromo-N-[2-(3-clorofenil)etil]tiofeno-3-carboxamida (14,7, 99,2%). LCMS (FA) ES+ 423,9, 425,9.

[00479] **Etapa 3:** 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina

[00480] A una mezcla de 2,5-dibromo-N-[2-(3-clorofenil)etil]tiofeno-3-carboxamida (5,15 g, 12,2 mmol) en xilenes (25,98 mL, 70,32 mmol) a 70°C se añadió pentóxido de fósforo (13,0 g, 45,8 mmol) y luego cloruro de fosforilo (12,0 mL, 129 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 60 h, luego la mezcla se enfrió a rt. La solución se extrajo por decantación y se lavó con tolueno dos veces. Se añadieron agua (20 mL) y 20% de NaOH (20 mL) y la mezcla se sometió a sonicación. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO4, y se evaporó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina en forma de espuma sólida (2,8g, 57%).

[00481] **Etapa 4:** 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

[00482] A una mezcla de 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina (2,60 g, 6,41 mmol) en etanol (37,43 mL, 641,1 mmol) se añadió di-ter-butildicarbonato (2,80 g, 12,8 mmol) y tetrahidroborato de sodio (0,485 g, 12,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C y luego durante la noche a rt. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se lavó con salmuera, y luego se secó con MgSO4. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo como un polvo blanco (2,45 g, 75,3%).

[00483] **Etapa 5:** 1-(2-bromo-5-piridin-4-il-3-tienil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina- 2(1H)-carboxilato de ter-butilo

[00484] Una mezcla de 6-cloro-1-(2,5-dibromo-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (177,0 mg, 0,3486 mmol), ácido piridin-4-borónico (51,43 mg, 0,4184 mmol) tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20,1 mg, 0,0174 mmol) y carbonato de cesio (0,341 g, 1,04 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 mL, 77 mmol) y agua (2,0 mL, 110 mmol) se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 1h. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó para dejar un residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar 1-(2-bromo-5-piridin-4-il-3-tienil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

como un sólido blanco (72 mg, 41%). LCMS AA ES+ 505,1, 507,1

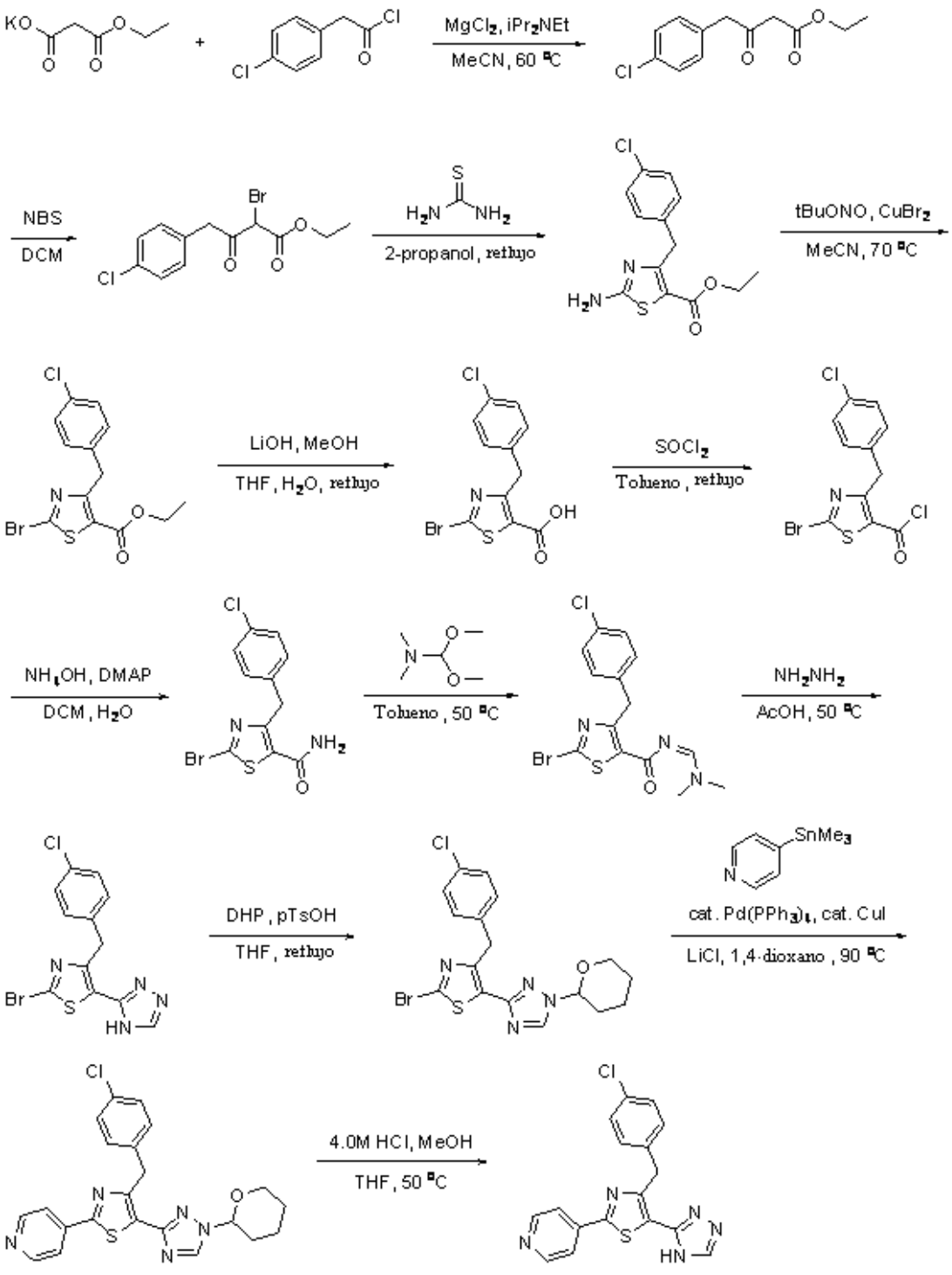
[00485] **Etapa 6:** 6-cloro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)-5-piridin-4-il-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

[00486] Una mezcla de 1-(2-bromo-5-piridin-4-il-3-tienil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (72,0 mg, 0,142 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolone)-pirazol (27,6 mg, 0,142 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (11,7 mg, 0,0142 mmol) y carbonato de sodio (29 mg, 0,27 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,0 mL, 29 mmol) y agua (1,0 mL, 56 mmol) se calentó a 95°C durante 4,5 h. Un LCMS mostró el producto deseado junto con el material de partida sin reaccionar. Se añadieron dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (11,7 mg, 0,0142 mmol) 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxabolone)-pirrazol (56 mg, 0,29 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013 mmol), carbonato de sodio (100 mg, 0,9 mmol) y 1,2-dimetoxietano (3,0 mL, 29 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante otras 4 h. La mezcla se cargó seca en gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar 6-cloro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)-5-piridin-4-il-3-tienil]-3, 4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (41 mg, 58%). LCMS AA ES+ 493,2, 495,1.

[00487] **Etapa 7:** 6-Cloro-2-metil-1-[2-(1H-pirazol-5-il)-5-piridin-4-il-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Compuesto **58**)

[00488] A una solución de 6-cloro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)-5-piridin-4-il-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (41 mg, 0,083 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL, 37 mmol) se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,249 mmol, 0,249 mmol) en THF (2,0 mM) a -78°C. Después de la adición, la temperatura de la reacción se elevó a rt durante 30 min y luego se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con metanol, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar 6-cloro-2-metil-1-[2-(1H-pirazol-5-il)-5-piridin-4-il-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,1 mg, 15%). LCMS AA ES+ 407,2, 409,1; ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-metanol) δ: 8,48 (d, J = 5,06 Hz, 2H), 7,89-7,66 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,50-7,31 (br, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,87-6,48 (m, 2H), 5,16-4,94 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,28-3,10 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)

[00489] **Ejemplo 10: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (Compuesto 76)**


MgCl2, iPr2NEt
MeCN, 60 °C
NBS
DCM
2-propanol, reflujo
tBuONO, CuBr2
MeCN, 70 °C
LiOH, MeOH
THF, H2O, reflujo
SOCl2
Tolueno, reflujo
NH4OH, DMAP
DCM, H2O
Tolueno, 50 °C
NH2NH2
AcOH, 50 °C
DHP, pTsOH
THF, reflujo
SnMe3
cat. Pd(PPh3)4, cat. CuI
LiCl, 1,4-dioxano, 90 °C
4.0M HCl, MeOH
THF, 50 °C

[00490] **Etapa 1:** 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo

[00491] A una suspensión de etil malonato de potasio (17,12 g, 100,6 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (28 mL, 160 mmol) y cloruro de magnesio (12,11 g, 127,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Una solución de cloruro de 4-clorofenilacetilo (10,12 g, 53,53 mmol) en acetonitrilo (100 mL) luego se añadió y la mezcla se calentó a 60° C y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en HCl acuoso 1 N (250 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO4 anhidro y los materiales insolubles se extrajeron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, elución con una mezcla de 0%-80% de EtOAc en hexano (gradiente lineal, 45 min) para obtener 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (5,0 g, 39%) como un aceite amarillo. LC/MS (FA) ES- 239. ^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz): δ: 7,37 (2H, d, J = 13,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 13,8 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,89 (2H, s), 3,66 (2H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz).

[00492] **Etapa 2:** 2-bromo-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo

[00493] En un balón de 250 mL se colocaron 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (4,04 g, 16,8 mmol) y cloruro de metileno (100 mL). A la

solución se añadió N-bromosuccinimida (3,13 g, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a rt. A la mezcla se añadió una solución de NaHSO3 acuosa 10% recién preparada (5 g $NaHSO_3$ disuelto en 50 mL de agua) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 min a rt. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una solución de $NaCO_3$ acuosa saturada (50 mL) y se secó con $MgSO_4$ anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite amarillo residual era esencialmente puro y se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS (FA) ES-319.

[00494] **Etapa 3:** 2-amino-4-(4-clorobencil)tiazol-5-carboxilato de etilo

[00495] En un balón de 100 mL se colocaron 2-bromo-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (990 mg, 3,1 mmol) y alcohol isopropílico (20 mL). A la mezcla se añadió tiourea (590 mg, 7,8 mmol) y la reacción luego se sometió a reflujo durante 16 h con agitación. La mezcla se dejó enfriar a rt y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (50 mL) y luego se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), salmuera (50 mL), y se secó con MgSO4 anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido cristalino amarillento blanquecino residual era esencialmente puro por LCMS y se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS

(FA) ES+ 296. ^{1}H RMN (d_6–DMSO, 400 MHz): δ: 7,80 (2H, br s), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,14—4,20 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[00496] **Etapa 4:** 2–bromo–4–(4–clorobencil)tiazol–5–carboxilato de etilo.

En a balón de 250 mL se colocaron 2–amino–4–(4–clorobencil)–1,3–tiazol–5–carboxilato de etilo (786 mg, 2,65 mmol) y acetonitrilo (75 mL). A la mezcla se añadió bromuro de cobre (II) (963 mg, 4,31 mmol). La suspensión se agitó durante 15 min a rt. A la mezcla se añadió nitrito de ter–butilo (0,630 mL, 5,30 mmol) y la agitación continuó durante 1,5 h adicionales a 70° C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, elución con a 10%–50% mixture de EtOAc en hexano para obtener 2–bromo–4–(4–clorobencil)–1,3–tiazol–5–carboxilato de etilo (820 mg; 86%) como un jarabe amarillo, que se solidificó espontáneamente por decantación a rt para proporcionar un sólido cristalino blancuzco. LC/MS (FA) ES+ 362. ^{1}H RMN (CDCl3, 400 MHz): δ:7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,44 (2H, s), 4,35 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz).

[00497] **Etapa 5:** Ácido 2–bromo–4–(4–clorobencil)tiazol–5–carboxílico.

[00498] En un balón de 100 mL se colocaron 2–bromo–4–(4–clorobencil)–1,3–tiazol–5–carboxilato de etilo (955 mg, 2,65 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL, 600 mmol). A esta solución se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio recién

preparada [(hidróxido de sodio•H_2O (177 mg, 4,22 mmol) y agua (15 mL, 830 mmol)). La mezcla se agitó durante 4 h a rt luego se añadió MeOH (20 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a rt y luego se acidificó por la adición de HCl aq 1,0 N (4,5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La mezcla luego se concentró a presión reducida hasta reducir a aprox 5 mL de volumen. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con agua (50 mL), luego salmuera (50 mL), luego se secó con MgSO4 anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido cristalino amarillo residual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS (FA) ES+ 332.

[00499] **Etapas 6 y 7:** 2-Bromo-4-(4-clorobencil)tiazol-5-carboxamida.

[00500] En a balón de 250 mL se colocaron 2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (800 mg, 2 mmol) y tolueno (30 mL, 300 mmol). A la suspensión se añadió cloruro de tionilo (700 uL, 10 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, durante el tiempo en que la suspensión se tornó una solución. La reacción se dejó enfriar a rt y luego se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno (10 mL). El aceite anaranjado residual se disolvió en cloruro de metileno (30 mL, 500 mmol) luego se añadió N,N-dimetilaminopiridina (21,2 mg, 0,174). A la mezcla se añadió hidróxido de amonio en agua (8,5 M, 20 mL) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a rt. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL). La

fase orgánica y el extracto se combinaron y se secaron con MgSO4 anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El jarabe amarillo residual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS (FA) ES+ 333.

[00501] **Etapa 8:** (Z)-2-bromo-4-(4-clorobencil)-N-((dimetilamino)metilen)tiazol-5-carboxamida.

[00502] En un balón de 250 mL se colocaron 2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,66 g, 2,0 mmol) y tolueno (30 mL, 300 mmol). La mezcla se tornó en una suspensión por ultrasonicación. A la suspensión se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (80 uL, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h at 50°C. La mezcla se dejó enfriar a rt luego se concentró a presión reducida. El residuo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS (FA) ES+ 388.

[00503] **Etapa 9:** 2-Bromo-4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol.

[00504] En un balón de 250 mL se colocaron 2-bromo-4-(4-clorobencil)-N-[(1Z)-(dimetilamino)metilen]-1,3-tiazol-5-carboxamida y ácido acético (50 mL, 900 mmol). Se añadió hidrato de hidrazina (490 uL, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 50°C. La mezcla se dejó enfriar a rt, luego se concentró a presión reducida para obtener 3-[2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-il]-4H-1,2,4-triazol como un

sólido cristalino blancuzco amarillento. El material bruto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC/MS (FA) ES+ 357.

[00505] **Etapa 10:** 2-Bromo-4-(4-clorobencil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol

[00506] En un balón de 250 mL se colocaron 3-[2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-il]-4H-1,2,4-triazol (0,7 g, 2 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL, 600 mmol). A la mezcla se añadieron dihidropirano (2 mL, 20 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (911,3 mg, 4,791 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h luego se dejó enfriar a rt y luego se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 30 min a rt. La fase acuosa se separó luego se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, elución con una mezcla 10%-80% de EtOAc en hexano (gradiente lineal, 30 min) para proporcionar 3-[2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (778 mg; 67% seis etapas) como un jarabe amarillo que solidificó espontáneamente por decantación a rt durante 2 días. LC/MS (FA) ES+ 441. ^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz): δ: 8,89 (1H, s), 7,28—7,34 (4H, m), 5,62 (1H, dd, J = 2,8 y 9,6 Hz), 4,52 (2H, s), 3,92—3,96 (1H, m), 3,63—3,70 (1H, m), 1,91—2,14 (3H, m), 1,52—1,72 (3H, m)

[00507] **Etapa 11:** 4-(4-Clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol.

[00508] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 3-[2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,1500 g, 0,3411 mmol) y 4-(tributilstannil)piridina (0,2511 g, 0,6822 mmol) en 1,4-dioxanos anhidro (5,000 mL). La solución se desgasificó durante 10 minutos. Se añadieron cloruro de litio (0,108 g, 2,56 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0487 g, 0,256 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0492 g, 0,0426 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se dejó agitar durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La mezcla de inactivación se extrajo con EtOAc (10 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gradiente de DCM a 10% de MeOH durante 30 min) para proporcionar el producto (0,2245 g, 73%) como un sólido amarillo. LC/MS (AA) ES+ 438. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 5,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H).

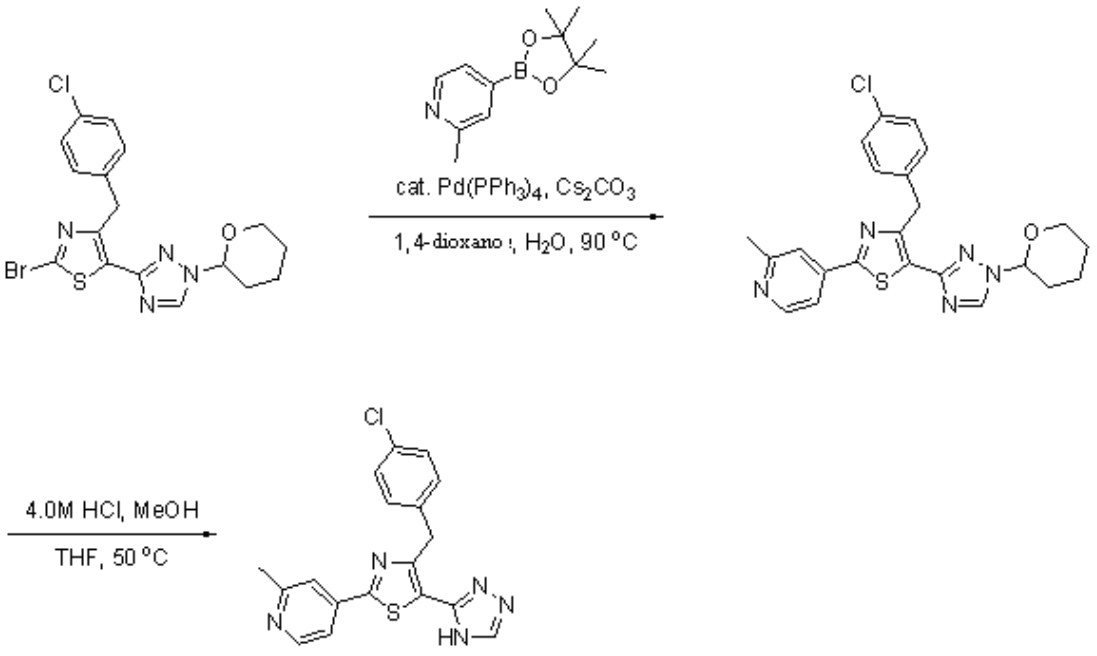
[00509] **Etapa 12:** 4-(4-Clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (Compuesto **76**).

[00510] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 4-{4-(4-clorobencil)-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piridina (0,2245 g, 0,635 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,000 mL) y metanol (2,000 mL). Se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC para proporcionar el producto (0,0423 g, 45%) como un sólido blancuzco. LC/MS (AA) ES+ 354. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 14,48 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 2H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,67 (s, 2H).

[00511] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 10:

37	LCMS: (FA) ES+ 372, 374.
39	LCMS: (AA) ES+ 355, 357.
46	LCMS: (AA) ES- 370, 372.
63	LCMS: (FA) ES+ 383, 385.
78	LCMS: (AA) ES+ 372, 374.

[00512] **Ejemplo 11: Síntesis de 4-(4-Clorobencil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (Compuesto 18)**



[00513] **Etapa 1:** 4-(4-clorobencil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol.

[00514] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 3-[2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,1000 g, 0,2274 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (0,0931 g, 0,425 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (2,5000 mL, 32,036 mmol) y agua (0,2500 mL). se añadió carbonato de cesio (0,2223 g, 0,6822 mmol) seguido por

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,031533 g, 0,027288 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se dejó agitar durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material bruto se cargó seco en gel de sílice luego se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gradiente DCM a 10% de MeOH durante 30 min) para proporcionar el producto con impurezas F_3PO (0,1654 g, 96,6%) como un aceite marrón. LC/MS (AA) ES+ 452. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,91 (s, 1H), 7,64–7,53 (m, 3H), 7,37–7,31 (m, 4H), 5,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,72–3,66 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,70–1,68 (m, 2H), 1,62–1,48 (m, 2H), 1,45–1,38 (m, 2H).

[00515] **Etapa 2:** 4–(4–Clorobencil)–2–(2–metilpiridin–4–il)–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)tiazol (Compuesto **18**).

[00516] A un vial de 20 mL se añadió una solución de 4–{4–(4–clorobencil)–5–[1–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–1H–1,2,4–triazol–3–il]–1,3–tiazol–2–il}–2–metilpiridina (0,1654 g, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,000 mL) y metanol (2,000 mL). se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4–dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) luego se extrajo con EtOAc

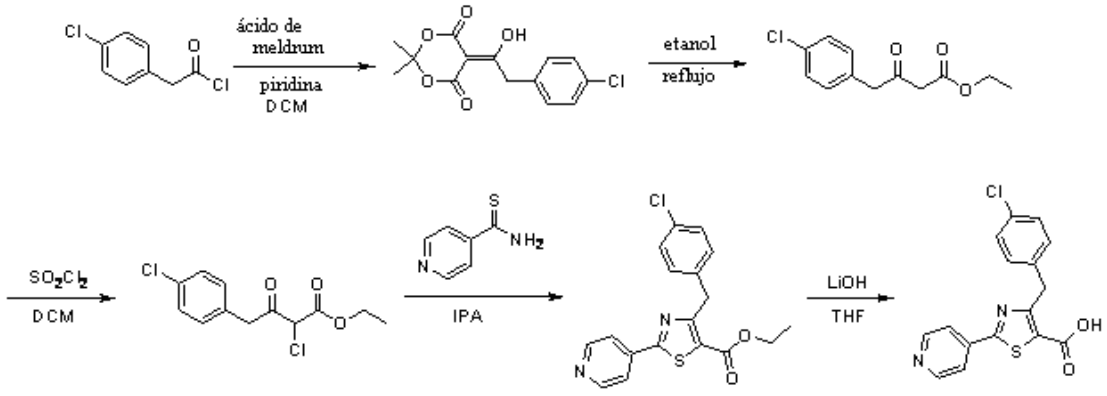
(10 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na2SO4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC para proporcionar el producto (0,0351 g, 39,9%) como un sólido blanco. LC/MS (AA) ES+ 368, 370. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,37–7,32 (m, 4H), 4,65 (s, 2H) 2,55 (s, 3H).

[00517] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 11:

137	LCMS: (FA) ES+ 354, 356.
213	LCMS: (FA) ES+ 427.

[00518]

[00519] Ejemplo 12: Síntesis de ácido 4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–carboxílico (Compuesto 80)



[00520] Etapa 1: 5–(2–(4–Clorofenil)–1–hidroxietilidene)–2,2–dimetil–1,3–dioxano–4,6–diona.

[00521] A una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (52,7 g, 366 mmol) en DCM (205 mL) a -10°C en un baño de hielo/metanol se añadió piridina (72,5 mL, 897 mmol) durante 10 minutos. A la solución resultante a -10°C se añadió una solución de cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo (69,1 g, 366 mmol) en DCM (144 mL) gota a gota durante 1 hora. La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en una mezcla de HCl 2 M (820 mL) y hielo (400 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las fases DCM combinadas se lavaron con HCl 1 N (100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para dar 103 g del compuesto del título. (95% de rendimiento). LC/MS (FA) ES- 295. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 15,25 (br s, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 1,72 (s, 6H).

[00522] **Etapa 2:** 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo

[00523] Una solución de 5-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxietiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103 g, 347 mmol) en etanol (718 mL) se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 0/100→20/80) para dar 61 g del compuesto del título como un aceite anaranjado. (73% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 241. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,32-7,28 (m, 2H),

7,15–7,11 (m, 2H), 4,17 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00524] **Etapa 3:** 2–cloro–4–(4–clorofenil)–3–oxobutanoato de etilo

[00525] A una solución de 4–(4–clorofenil)–3–oxobutanoato de etilo (61,0 g, 253 mmol) en DCM (811 mL) en un baño de hielo se añadió cloruro de sulfurilo (34,2 g, 253 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturada (200 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío para dar 70,8 g de compuesto del título. (100 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,33–7,30 (m, 2H), 7,17–7,14 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,26 (dq, 1H, J = 7,2, 1,2 Hz), 4,02 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,97 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00526] **Etapa 4:** 4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–carboxilato de etilo

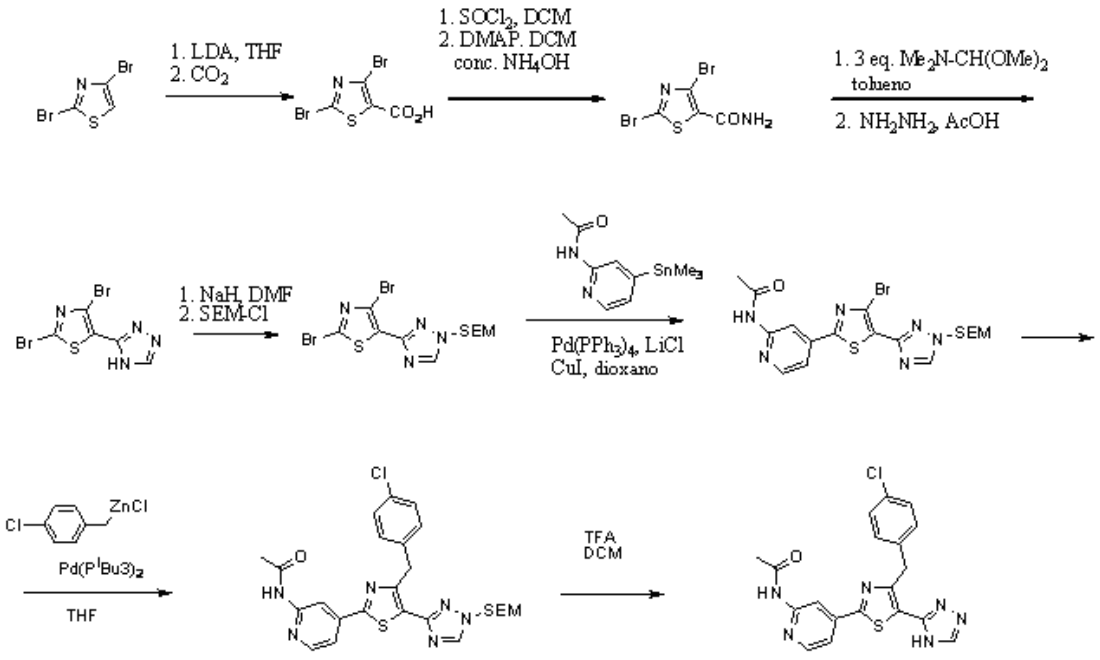
[00527] A una solución de 2–cloro–4–(4–clorofenil)–3–oxobutanoato de etilo (70,8 g, 257 mmol) en IPA (2,96 L) se añadió tioisonicotinamida (71,1 g, 515 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió y concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (300 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las fases DCM combinadas se lavaron con salmuera (100

mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→40/60) seguido por recristalización de acetato de etilo/hexanos para dar 33 g del compuesto del título como cristales amarillo. (36% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 359. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,74–8,72 (m, 2H), 7,81–7,80 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 2H), 7,27–7,23 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00528] **Etapa 5:** Ácido 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxílico (Compuesto **80**)

[00529] A una solución de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (12,8 g, 35,7 mmol) en THF (200 mL) y agua (100 mL) se añadió 1,0 M de LiOH (46,4 mL, 46,4 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavó con agua y secó para dar 11 g del compuesto del título como un sólido blanco. (93 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 331. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 13,86 (br s, 1H), 8,72–8,71 (m, 2H), 7,89–7,87 (m, 2H), 7,36–7,29 (m, 4H), 4,50 (s, 2H).

[00530] **Ejemplo 13: Síntesis de *N*-{4-[4-(4-clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 56)**



[00531] **Etapa 1:** Ácido 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxílico:

[00532] A un balón de tres bocas de 500 ml equipado con embudo de decantación y control de temperatura interna se añadió THF (200 mL) y N,N-diisopropilamina (14,7 mL, 105 mmol) bajo atmósfera de argón. Después de enfriar a -75°C, 2,50 M de n-butillitio en hexano (41,1 mL, 103 mmol) se añadió gota a gota en la solución durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo por debajo de -70°C y la solución resultante se agitó durante 15 min a -75 °C. A esta solución LDA se añadió una solución de 2,4-dibromotiazol (25,0 g, 99,8 mmol) en THF (60 mL) por medio del embudo de decantación over 40 min y la temperatura interna se mantuvo por debajo de -70°C, luego esta solución se agitó durante 20 min a -75°C. A esta solución se añadió hielo seco

triturado a −75°C y la mezcla se agitó durante 15 min. En este momento, 10 mL agua se añadió gota a gota. El baño refrigerante se retiró y la mezcla se llevó a rt durante 1 h con un baño de agua. El solvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo se suspendió en 100 mL de agua, se alcalinizó con 1,00 M de hidróxido de sodio en agua (110 mL) y se extrajo con 100 mL de éter. La fase etérea se lavó con NaOH 0,5 N (2 x 30 mL). La solución acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado a pH 2, se extrajo con éter (5 x 100 mL, ajustando el pH a ~2 cada vez después de separación). Las solucione etéreas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron Na_2SO_4, se filtraron, evaporaron para dar un producto sólido (28,04 g, 98%). LCMS: (FA) ES+ 288, ES- 286.

[00533] **Etapa 2:** 2,4-Dibromo-1,3-tiazol-5-carboxamida:

[00534] Una suspensión de ácido 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxílico (16,33 g, 56,91 mmol) en DCM seco (250 mL) y DMF (0,400 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota el cloruro de tionilo (40,0 mL, 548 mmol). El baño refrigerante se eliminó y la suspensión se agitó a rt durante 2,5 horas. El tolueno (80 mL, 800 mmol) se añadió y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 mL) para dar un intermediario bruto. Este material se suspendió en DCM (230 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió N,N-Dimetilaminopiridina (0,70 g, 5,7 mmol), seguido por la

adición lenta de 8,5 M de hidróxido de amonio en agua (100,0 mL, 850,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases DCM combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, filtraron y evaporaron para dar a producto sólido (11,2 g, 69%). LCMS: (FA) ES+ 287 y ES- 285.

[00535] **Etapa 3:** 3-(2,4-Dibromo-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol :

[00536] A una suspensión de 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,110 g, 0,385 mmol) en tolueno seco (8,0 mL, 75 mmol) se añadió DMF-DMA (0,204 mL, 1,54 mmol). La mezcla se agitó a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El solvente se eliminó y al intermediario se añadió ácido acético (2,0 mL, 35 mmol), seguido por hidrazina (0,0604 mL, 1,92 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el ácido acético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 mL) para dar un material oleoso, que se alcalinizó con NaHCO3 acuoso saturado a pH~8 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase en EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4, filtró y evaporó para dar el producto bruto. La cromatografía en la columna de silice usando EtOAc/hexano (0/100 a 50/50) dio un producto sólido (0,073 g, 61%). LCMS: (FA) ES+ 311 y ES- 309. ^{1}H RMN (400MHz, d_4-metanol) δ:8,53 (s, 1H).

[00537] **Etapa 4:** 3-(2,4-Dbromo-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol

[00538] A la solución de 3-(2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (1,16 g, 3,74 mmol) en DMF seco (5,0 mL) a 0°C se añadió en porciones hidruro de sodio (60%, 0,180 g, 4,49 mmol). El baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota [β-cloruro de (trimetilsilil)etoxi]metilo (0,795 mL, 4,49 mmol) en DMF seco (2,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con hielo-agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, filtró, evaporó para dar un aceite crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0/100 a 20/80) para proporcionar un producto sólido blanco (1,10 g, 67%). LCMS: (FA) ES+ 441. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,29 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,71 (t, J = 8,28 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 8,28 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H) .

[00539] **Etapa 5:** N-{4-[4-Bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida:

[00540] La mezcla de 3-(2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol (1,10 g, 2,50 mmol), N-[4-(trimetilstannil)piridin-2-il]acetamida (0,896 g, 3,00 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,155 g,

0,125 mmol), yoduro de cobre (0,143 g, 0,750 mmol) y cloruro de litio (0,318 g, 7,50 mmol) en 1,4-dioxanos seco (100 mL) se sometió a sonicación durante 2 min, se desgasificó y se llenó de nuevo con nitrógeno 5 veces. La mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 90 min, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con dioxano/DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice que eluye con MeOH/DCM (0/100 a 5/95) para dar un producto, que se purificó adicionalmente en una columna de gel de sílice usando MeOH/EtOAc/hexano (0/0/100 a 5/45/50) para dar el producto puro (0,150 g, 13%). LCMS: (FA) ES+ 495, 497. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,72 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,73 (t, J = 8,28 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 0,97 (t, J = 8,28 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H) .

[00541] **Etapa 6:** *N*-{4-[4-(4-Clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00542] A una solución de *N*-{4-[4-bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,292 g, 0,589 mmol) en tetrahidrofurano (4,1 mL) se añadió cloruro de 4-clorobencilzinc (0,50 M solución en tetrahidrofurano, 2,36 mL, 1,18 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,0226 g, 0,0442 mmol) bajo argón. La solución se agitó a 60°C durante 2 horas. La

reacción estuvo incompleta por LCMS, se añadió cloruro de 4-clorobencilzinc adicional (solución 0,50 M en tetrahidrofurano, 2 mL, 1 mmol), luego la reacción se agitó a 60°C durante 2 horas adicionales. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente luego el solvente se evaporó al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,112 g, 35%). LCMS: (FA) ES^+, 542. ^1H RMN (400MHz, d_4-metanol) δ: 8,73-8,69 (m, 1 H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,14 (s ,1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,040 (s, 9H).

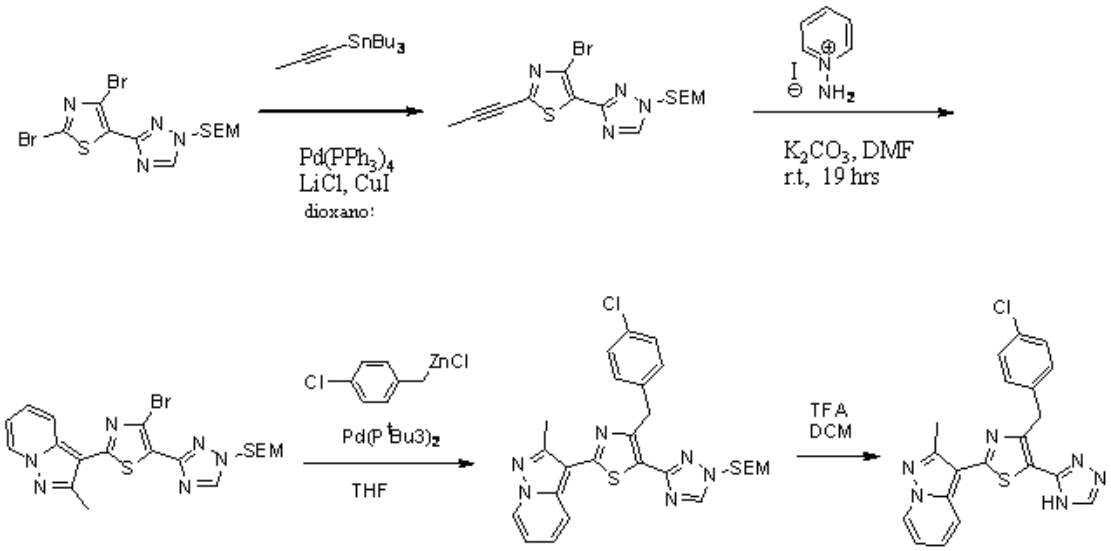
[00543] **Etapa 7:** *N*-{4-[4-(4-Clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (Compuesto **56**)

[00544] A una solución de *N*-{4-[4-(4-clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,112 g, 0,207 mmol) en diclorometano (2,0 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3,1 mL, 40 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó y el exceso de ácido trifluoroacético se extrajo por mezcla azeotrópica con tolueno. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,0520 g, 61%). LCMS: (FA) ES^+, 411. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 14,46 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

[00545] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 13:

7	LCMS: (FA) ES+ 388, 390.
27	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.
53	LCMS: (AA) ES+ 393, 395.

[00546] **Ejemplo 14: Síntesis de 3-[4-(4-clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (Compuesto 4)**



[00547] **Etapa 1:** 3-(4-Bromo-2-prop-1-in-1-il-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol

[00548] Una mezcla de 3-(2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol (6,00 g, 13,6 mmol), cloruro de litio (1,73 g,

40,9 mmol), yoduro de cobre (0,779 g, 4,09 mmol) y tetrakis(trifenilfosfine)platino (0) (0,848 g, 0,681 mmol) en 1,4-dioxanos anhidro (120 mL, 1500 mmol) se sometió a sonicación bajo atmósfera de argón durante 2 minutos en a 250 mL RBF. Se añadió tributil(1-propinil)estaño (4,80 mL, 15,0 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con DCM (~150 mL), se filtró a través de celite, y se lavó con DCM. El filtrado se sometió a evaporación con rotavapor para dar un residuo bruto que luego se purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con 0-100% EtOAc en hexano) para proporcionar un producto sólido puro (4,14 g, 76% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ 399, 401. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ:8,29 (s, 1H), 5,54 (s, 2H),3,69-3,74 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,00 (s, 9H) .

[00549] **Etapa 2:** 3-[4-Bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina

[00550] Una mezcla de 3-(4-bromo-2-prop-1-in-1-il-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol (0,514 g, 1,29 mmol), yoduro de 1-aminopiridinio (0,343 g, 1,54 mmol) y carbonato de potasio (0,231 g, 1,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (8,0 mL, 1,0E2 mmol) se agitó a rt durante 29 horas. La mezcla se inactivó con agua helada (80 mL) luego se extrajo con EtOAc 3 veces. La solución EtOAc combinada se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4, filtró y purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con 0-100% de EtOAc en hexano) para

proporcionar un producto sólido. (0,410 g, 64,8% de rendimiento). LCMS: (FA) ES^+ 491, 493. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ:8,43–8,46 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,39–7,42 (m, 1H), 6,90–6,93 (m, 1H, 5,57 (m, 2H), 3,72–3,76 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 0,96–1,00 (m, 2H),0,00 (s, 9H) .

[00551] **Etapa 3:** 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina

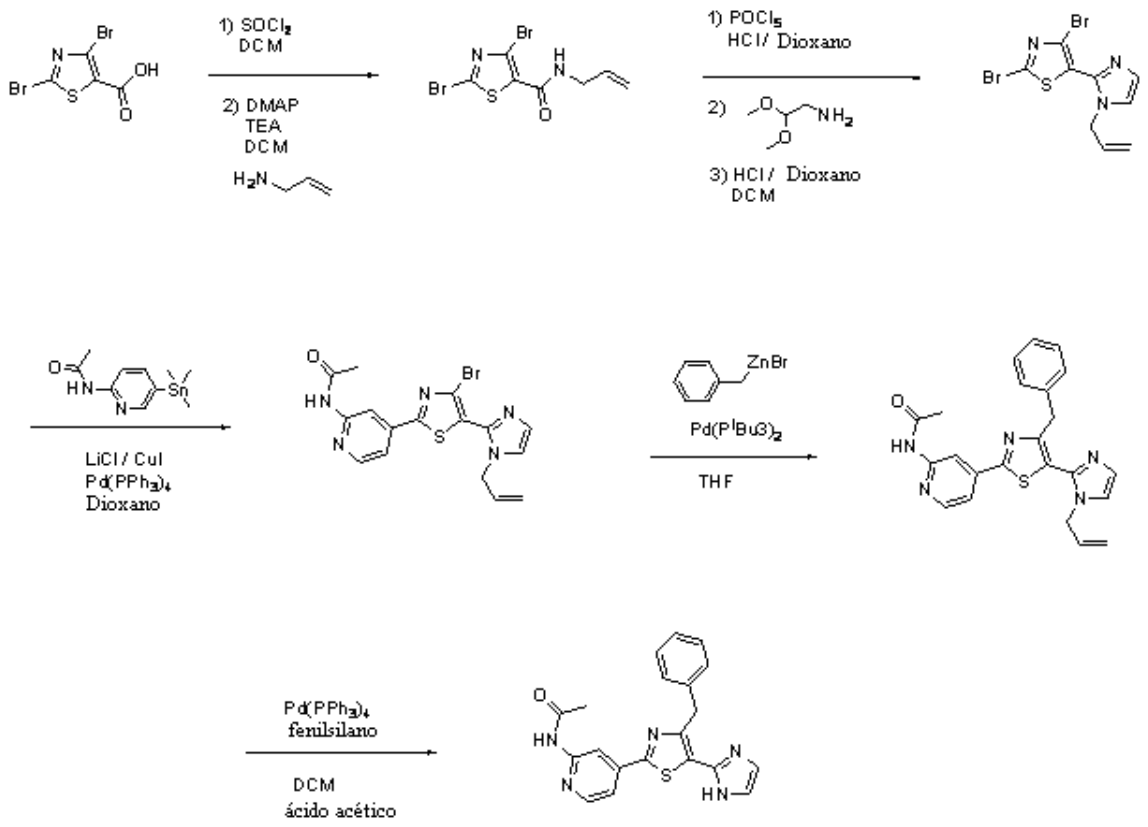
[00552] A una solución de 3-[4-bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (0,200 g, 0,407 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 mL) se añadieron cloruro de 4-clorobencilzinc (0,50M solución en tetrahidrofurano, 1,63 mL, 0,814 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,0156 g, 0,0305 mmol) bajo argón. La solución se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción estaba incompleta por LCMS, de modo que se añadió cloruro de 4-clorobencilzinc adicional (solución 0,50 M en tetrahidrofurano, 1,0 mL, 0,5 mmol) luego la reacción se agitó a 60°C durante 3 horas adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente luego el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con EtOAc en hexanos 10–100% de gradiente) para producir el compuesto del título (0,188 g, 86%). LCMS: (FA) ES^+, 538. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 8,87 (s, 1 H), 8,76–8,72 (m, 1H), 8,28–8,24 (m,1H), 7,54–7,48 (m, 1H), 7,44–7,40 (m, 2H), 7,35–7,30 (m, 2H), 7,09–7,03 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,68–3,62 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 0,91–0,84 (m, 2H), 0,050 (s, 9H).

[00553] **Etapa 4:** 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (Compuesto **4**)

[00554] A una solución de 3-[4-(4-clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (0,182 g, 0,339 mmol) en diclorometano (3,3 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (5,1 mL, 66 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó y el exceso de ácido trifluoroacético se extrajo por mezcla azeotrópica con tolueno. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con hexano a 100% de acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,0884 g, 64%). LCMS: (FA) ES^+, 407. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 8,76-8,70 (m, 2H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

[00555] **Ejemplo 15: Síntesis de N-{4-[4-bencilo-5-(1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 2)**

[00556]



[00557] **Etapa 1:** *N*-alil-2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxamida

[00558] A una solución de ácido 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxílico (25,0 g, 87,1 mmol) en diclorometano (600 mL) at 0°C se añadió cloruro de tionilo (66,1 mL, 906 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (7,02 mL, 90,6 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. El solvente se evaporó y el exceso de cloruro de tionilo se extrajo por mezcla azeotrópica con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (600 mL) y se enfrió a 0°C, luego se añadió trietilamina (63,2 mL, 453 mmol) seguido

por 2-propen-1-amina (23,8 mL, 317 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (1,11 g, 9,06 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución luego se diluyó con diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase acuosa luego se extrajo con diclorometano dos veces, luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (14,3 g, 50%). LCMS: (FA) ES^+, 327. ^1H RMN (400MHz, d_4-metanol) δ: 5,97-5,85 (m, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H).

[00559] **Etapa 2:** 5-(1-alil-1*H*-imidazol-2-il)-2,4-dibromo-1,3-tiazol

[00560] A una solución de *N*-alil-2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxamida (13,0 g, 39,9 mmol) en diclorometano (260 mL) se añadió pentacloruro de fósforo (9,93 g, 47,7 mmol) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1,52 mL, 6,06 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 90 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego aminoacetaldehído dimetil acetal (47,8 mL, 439 mmol) se añadió lentamente a través del condensador. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno luego se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (200 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua nuevamente (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron con sulfato de sodio anhidro, filtraron y lavaron con

diclorometano (200 mL). A esta solución de diclorometano solución del intermediario se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (120 mL, 480 mmol) y la solución se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se decantó (dejando detrás un residuo negro oleoso sobre el balón) luego el solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (8,04 g, 58%). LCMS: (FA) ES^+, 306 (grupo original menos alilo). ^{1}H RMN (300MHz, *d*$_4$–metanol) δ: 7,37–7,31 (m, 1H), 7,20–7,16 (m, 1H), 6,02–5,86 (m, 1H), 5,26–5,18 (m, 1H), 5,07–4,96 (m, 1H), 4,68–4,59 (m, 2H).

[00561] **Etapa 3:** Síntesis de *N*–{4–[5–(1–alil–1*H*–imidazol–2–il)–4–bromo–1,3–tiazol–2–il]piridin–2–il}acetamida

[00562] A una solución de 5–(1–alil–1*H*–imidazol–2–il)–2,4–dibromo–1,3–tiazol (5,00 g, 14,3 mmol) en 1,4–dioxano (133 mL) se añadió N–[4–(trimetilestannil)piridina–2–il]acetamida (5,14 g, 17,2 mmol), cloruro de litio (1,82 g, 43,0 mmol), yoduro de cobre (I) (0,818 g, 4,30 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,24 g, 1,07 mmol). El balón se purgó con argón y luego la mezcla se calentó a 115°C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego el solvente se evaporó al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para

producir el compuesto del título (3,13 g, 54%). LCMS: (FA) ES^+, 406. ^1H RMN (400MHz, d_6–DMSO) δ: 10,77 (s, 1H), 8,66–8,61 (m, 1H), 8,49–8,44 (m, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,49–7,45 (m, 1H), 5,98–5,87 (m, 1H), 5,19–5,12 (m, 1H), 4,95–4,88 (m, 1H), 4,70–4,64 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

[00563] **Etapa 4:** Síntesis de N-{4-[5-(1-alil-1H-imidazol-2-il)-4-bencilo-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00564] A una solución de *N*-{4-[5-(1-alil-1*H*-imidazol-2-il)-4-bromo-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,0500 g, 0,124 mmol) en tetrahidrofurano (0,86 mL) se añadió bromuro de bencilzinc (solución 0,50 M en tetrahidrofurano, 0,495 mL, 0,247 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,00474 g, 0,00928 mmol) bajo argón. La solución se agitó a 60°C durante 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,0110 g, 21%). LCMS: (FA) ES^+, 416. ^1H RMN (400MHz, d_4–metanol) δ: 8,70–8,65 (m, 1 H), 8,41–8,36 (m, 1H), 7,66–7,61 (m ,1H), 7,34–7,05 (m, 7H), 5,81–5,70 (m, 1H), 5,16–5,10 (m, 1H), 4,95–4,88 (m, 1H), 4,38–4,33 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

[00565] **Etapa 5:** Síntesis de N-{4-[4-bencilo-5-(1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (Compuesto **2**)

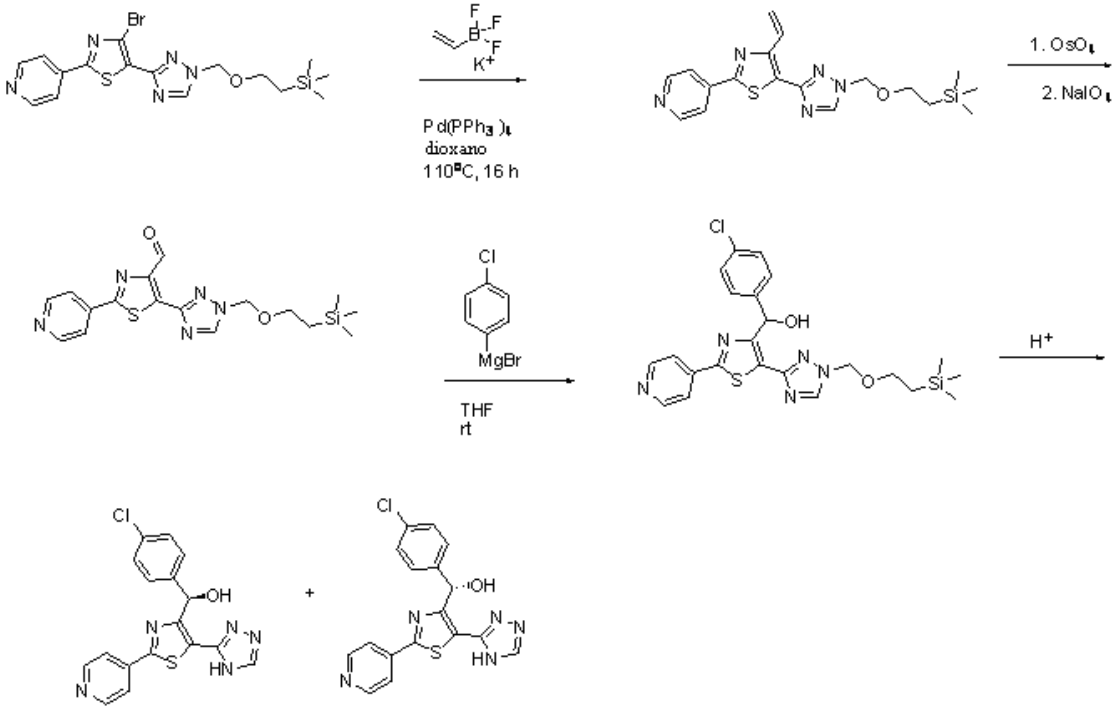
[00566] A una solución de N-{4-[5-(1-alil-1H-imidazol-2-il)-4-bencilo-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,210 g, 0,0505 mmol) en diclorometano (0,38 mL) y ácido acético (0,13 mL) se añadió

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,00292 g, 0,00253 mmol) seguido por fenilsilano (0,0318 mL, 0,258 mmol). La solución se agitó a 40°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente luego concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. Se realizó la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,0100 g, 53%). LCMS: (FA) ES^+, 376. ^1H RMN (400MHz, d_4–metanol) δ: 8,67–8,63 (m, 1H), 8,38–8,35 (m, 1H), 7,63–7,59 (m, 1H), 7,25–7,07 (m, 7H), 4,42 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

[00567] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 15:

24	LCMS: (FA) ES+ 390
67	LCMS: (FA) ES+ 410, 412.
73	LCMS: (FA) ES+ 410, 412.

[00568] Ejemplo 16: Síntesis de (4–clorofenil)[2–piridin–4–il–5–(1H–1,2,4–triazol–3–il)–1,3–tiazol–4–il]metanol (Compuestos 19 y 70)



[00569] **Etapa 1:** 4-[5-(1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-vinil-1,3-tiazol-2-il]piridina.

[00570] En un tubo sellado se añadió viniltrifluoroborato de potasio (1,34 g, 10,0 mmol), 1,4-dioxano (21,0 mL, 269 mmol), 4-[4-bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piridina (2,0 g, 4,6 mmol) y carbonato de sodio 2 M en agua (9,10 mL, 18,2 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (527 mg, 0,456 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó en un baño de aceite a 110°C con agitación durante la noche. La reacción solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (10 mL) y EtOAc (10 mL), y las fases

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 0–10 % MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,34 g 81%). LCMS: (FA) ES^+, 386. ^1H RMN (400 MHz, *d6*–DMSO) δ:8,92 (s, 1H), δ 8,74–8,76 (dd, *J* = 1,75 Hz, *J* = 1,5 Hz 2H), 7,96–7,98 (dd, *J* = 1,75 Hz, 2H), 6,34–6,40 (dd, *J* = 2,3 Hz, 1 2H), 5,62–5,65 (dd, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,60 (s, br, 2H), 3,63–3,68 (m, 2H), 0,86–0,90 (m, 2H), –0,04 (s, 9H).

[00571] **Etapa 2:** 2–Piridin–4–il–5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–1,3–tiazol–4–carbaldehído

[00572] A una solución de 4–[5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–4–vinil–1,3–tiazol–2–il]piridina (1,43 g, 2,60 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4–dioxano (17,5 mL, 224,6 mmol) y agua (5,8 mL, 324,25 mmol) se añadió 2,6–lutidina (1,50 mL, 12,98 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió metaperyodato de sodio (2,80 g, 12,98 mmol) seguido por la adición de 4% de tetróxido de osmio en agua (0,50 mL, 0,080 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. se añadió agua (10 mL). El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, éter y MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 99%). LCMS: (FA) ES^+, 388. ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 10,70(s, 1H), δ:9,05 (s, 1H), 8,79–8,80

(dd, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,98–8,0 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,7 Hz, 2H), 5,64–5,66 (s, br, 2H), 3,64–3,68 (m, 2H), 0,870–0,90(m, 2H), –0,03 (s, 9H).

[00573] **Etapa 3:** (4–Clorofenil)[2–piridin–4–il–5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–1,3–tiazol–4–il]metanol

[00574] A una solución de 2–piridin–4–il–5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–1,3–tiazol–4–carbaldehído (280,0 mg, 0,722 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL, 40 mmol), se añadió bromuro de 4–clorofenil magnesio 1 M en éter (4,0 mL, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min a rt. Después de completar la reacción se añadieron una solución acuosa de 5% NH_4Cl (10 mL) y EtOAc (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 min luego la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL) luego se secó con $MgSO_4$ anhidro. Los materiales insolubles se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 20–80% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (230 mg, 73,6%). LCMS: (FA) ES^+, 500. ^1H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ:8,96 (s, 1H), δ 8,70–8,72 (dd, *J* = 1,75 Hz, 2H), 7,87–7,89 (dd, *J* = 1,75, 2H), 7,32–7,37(m, 2H), 7,55–7,58(m, 3H), 6,85–6,87(d, *J* = 5,5 Hz , 1H) , 6,15–6,17(d, *J* = 5,5 Hz , 1H) , 5,6 (s, br, 2H), 3,65–3,67 (m, 2H), 0,850–0,90(m, 2H), –0,05 (s, 9H).

[00575] **Etapa 4:** (4-Clorofenil)[2-piridin-4-il-5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metanol.

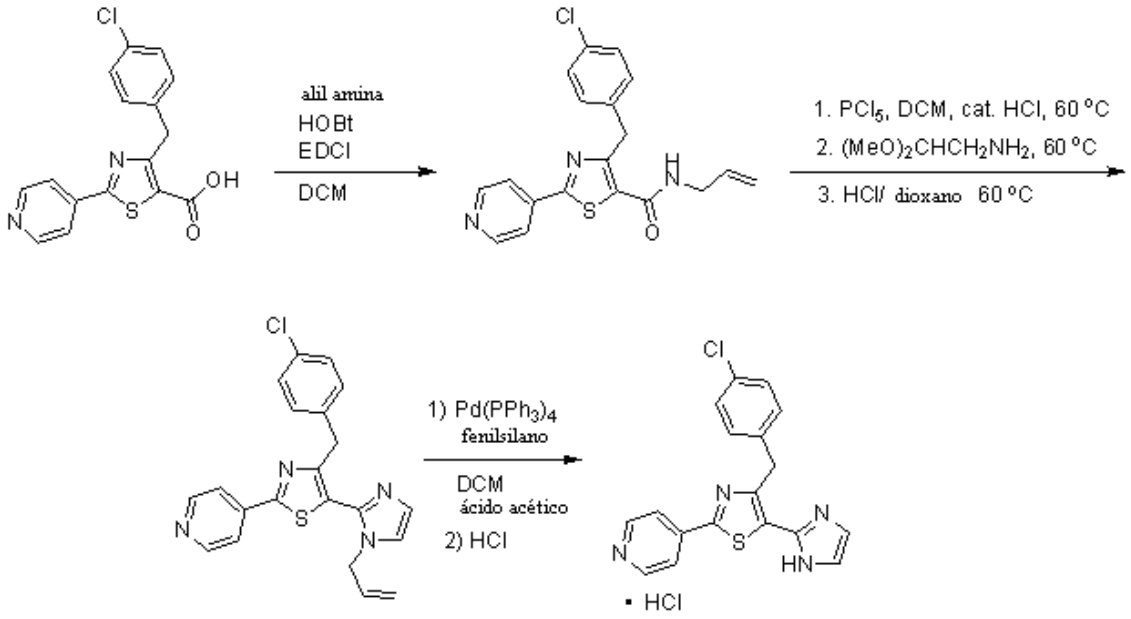
[00576] (4-Clorofenil)[2-piridin-4-il-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metanol(266,0 mg, 0,530 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (3,0 mL, 47 mmol). se añadió ácido trifluoroacético (3,0 mL, 39 mmol) y la solución se agitó a rt durante la noche. Después de completar la reacción, se añadió $NaHCO_3$ saturado y la reacción se agitó a rt durante 20 min, luego se añadió EtOAc (5 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con 2-20% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg). Los isómeros racémicos se separaron por HPLC preparativa quiral para producir **17** (34 mg, 12,7%) (pico 1, tiempo de ret 13,04 min). LCMS: (FA) ES^+, 370. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,76(s, 1H), 8,69-8,71 (dd, J = 1,5 Hz, 2H), 7,86-7,88 (dd, J = 1,5, 2H), 7,55-7,58(d, , J = 8,5 Hz, 2H), 7,34-7,38(d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84-6,86 (s, br, 1H) y **70** (34,8 mg, 13,0%) (peak 2, ret. time 13,2 min). LCMS: (FA) ES^+, 370. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,68-8,72(m, 3H), 7,86-7,88 (dd, J = 1,69 Hz , J = 1,5 Hz , 2H), 7,54-7,58(d, , J = 8,47 Hz, 2H), 7,34-7,38(d, J = 8,47 Hz, 2H), 6,81-6,82 (s, br, 1H).

[00577] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 16:

149	LCMS: (AA) ES+ 451, 453, 455
168	LCMS: (FA) ES+ 418, 420
238	LCMS: (AA) ES+ 427, 429
265	LCMS: (AA) ES+ 431, 433
278	LCMS: (AA) ES+ 451, 453, 455
282	LCMS: (FA) ES+ 418, 420
285	LCMS: (AA) ES+ 431, 433

[00578]

[00579] **Ejemplo 17: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol (Compuesto 15)**



[00580] **Etapa 1: N**-Alil-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida

[00581] A una solución agitada de ácido 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxílico (220 mg, 0,665 mmol) en DCM (4,05 mL) se añadió HOBT (98,8 mg, 0,732 mmol) y EDCI (204 mg, 1,06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución se añadió 2-propen-1-amina (0,200 mL, 2,66 mmol) luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (3 mL) y salmuera (2 mL), luego se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→75/25) para dar 150 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (61 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 370. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,74-8,72 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 5,94-5,80 (m + bs, 2H), 5,25-5,20 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H).

[00582] **Etapa 2: 5**-(1-Alil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol

[00583] A una solución de N-alil-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida (150 mg, 0,406 mmol) en DCM (2,64 mL) se añadió pentacloruro de fósforo (101 mg, 0,485 mmol) y ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,0154 mL, 0,0614 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió aminoacetaldehído

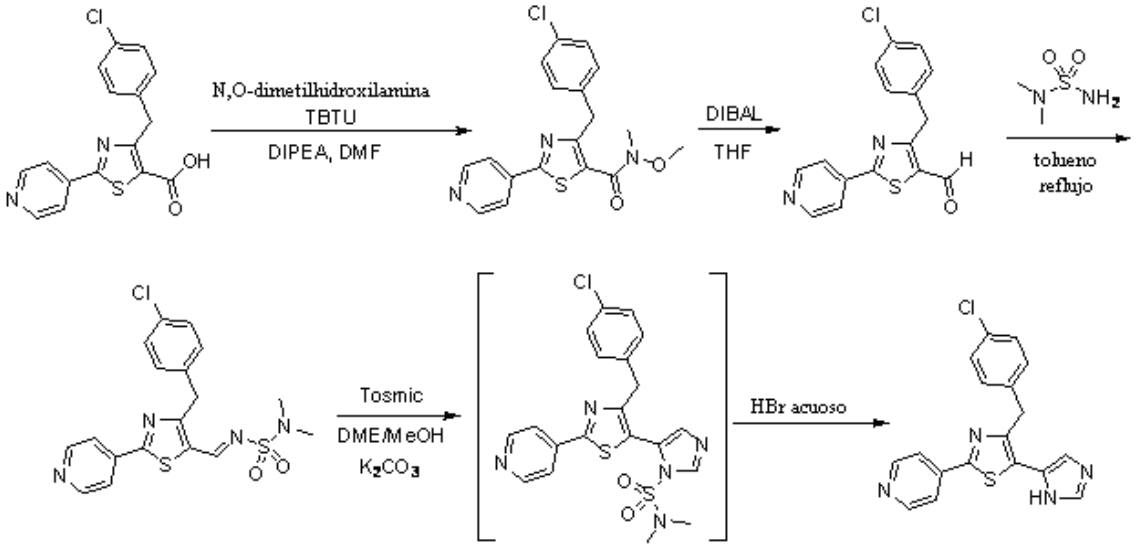
dimetil acetal (0,486 mL, 4,46 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua (2 x 2 mL) y salmuera (2 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío. El residuo se tomó en DCM (3,0 mL) y se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,608 mL, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (20 mL) y bicarbonato de sodio saturado (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→5/95) para dar 99 mg del compuesto del título (62 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 393. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,72-8,70 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,20 (s, 2H).

[00584] **Etapa 3:** 4-(4-Clorobencil)-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol, sal clorhidrato (Compuesto **15**)

[00585] A una solución de 5-(1-alil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol (99,0 mg, 0,252 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14,6 mg, 0,0126 mmol) en DCM (3,38 mL) se añadió ácido acético (0,623 mL, 11,0 mmol) y fenilsilano (0,158 mL,

1,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 40°C. La mezcla de reacción se evaporó para extraer los productos volátiles y se añadió DCM (10 mL). A esta solución se añadió bicarbonato de sodio saturado (4 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y las fases DCM combinadas se lavaron con salmuera. Las fases orgánicas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→10/90) para dar 57 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (64 % de rendimiento). La sal de HCl se obtuvo de la siguiente manera. A una mezcla de la base libre (57 mg, 0,162 mmol) en etanol (5 mL) se añadió HCl 1,0 M en éter (0,178 mL, 0,178 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas luego concentró al vacío. El residuo se tomó en un mínimo de metanol, y acetonitrilo se añadió para dar un precipitado. Se añadió éter y el precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. LC/MS (FA) ES+ 353. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,78–8,74 (m, 2H), 7,96–7,91 (m, 2H), 7,48–7,43 (m, 2H), 7,34–7,28 (m, 4H), 4,51 (s, 2H).

[00586] Ejemplo 18: Síntesis de 4–(4–clorobencil)–5–(1H–imidazol–5–il)–2–(piridin–4–il)tiazol (Compuesto 66)



[00587] **Etapa 1:** 4-(4-Clorobencil)-N-metoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida

[00588] A una solución de ácido 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxílico (850 mg, 2,57 mmol) en DMF (11,9 mL) se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (852 mg, 8,74 mmol), HATU (1,95 g, 5,14 mmol) y diisopropiletilamina (2,42 mL, 13,9 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→80/20) para dar 775 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (80 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 374. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,72-8,70 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H). 4,56 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

[00589] **Etapa 2:** Preparación de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carbaldehído

[00590] A una solución de 4-(4-clorobencil)-N-metoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida (1,13 g, 3,02 mmol) en THF (36,8 mL) at -50°C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexano (15,1 mL, 15,1 mmol) y la solución resultante se agitó a -50°C a -30°C durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→70/30) para dar 699 mg del compuesto del título como un sólido blanco (73 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 315. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,16 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 4,47 (s, 2H).

[00591] **Etapa 3:** N'-{(1E)-[4-(4-clorobencil)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il]metilen}-N,N-dimetilsulfamida

[00592] Una solución de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carbaldehído (186 mg, 0,591 mmol) y N,N-dimetilsulfonamida ((75,6 mg, 0,608 mmol) (preparada de acuerdo con Li, *Tetrahedron Letters*, 50(19), 2232-2235) en tolueno (5,0 mL) se sometió a reflujo durante la noche usando una trampa de Dean Stark para la mezcla azeotrópica con agua. La reacción se

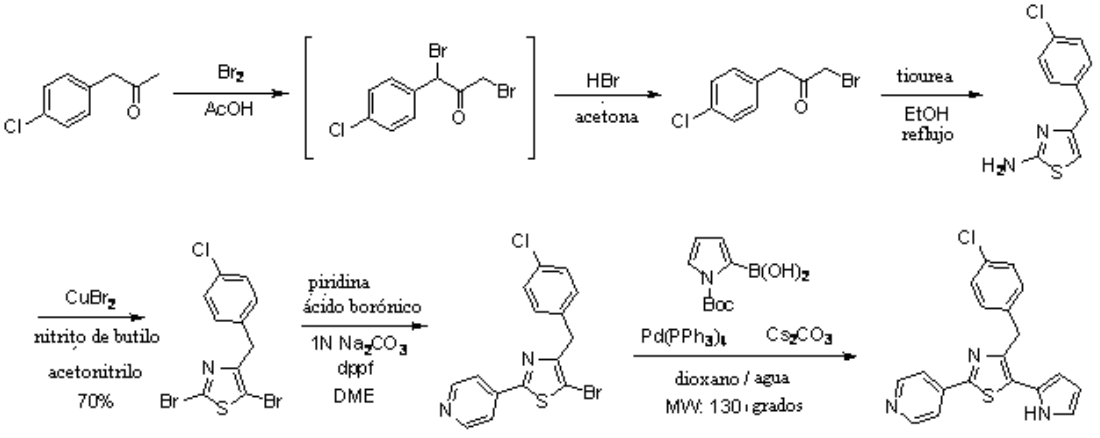
enfrió y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→60/40) para dar 699 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (60% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 421. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,08 (s, 1H), 8,78–8,76 (m, 2H), 7,84–7,82 (m, 2H), 7,32–7,22 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 2,86 (s, 6H).

[00593] **Etapa 4:** 5-(4-(4-Clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida y 4-(4-clorobencil)-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(piridin-4-il)tiazol (Compuesto **66**).

[00594] Una solución de N'-{(1E)-[4-(4-clorobencil)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il]metilene}-N,N-dimetilsulfamida (148 mg, 0,352 mmol), isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo (75,5 mg, 0,387 mmol) y carbonato de potasio (146 mg, 1,05 mmol) en DME (2,50 mL) se calentó a 78°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→15/85) para dar 50 mg de 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida. LC/MS (FA) ES+ 460. (También se obtuvo algo del producto desprotegido, 4-(4-clorobencil)-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(piridin-4-il)tiazol (19 mg). Este material se combinó con el material obtenido en la siguiente etapa de desprotección.)

Una solución de 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-N,N-dimetil-1H-imidazole-1-sulfonamida (50 mg, 0,109 mmol) en 48% HBr en agua (3,0 mL) se calentó a 90°C durante 2,5 horas. La solución enfriada se tomó en DCM (20 mL) y bicarbonato de sodio saturado (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. A este material bruto se añadieron los 19 mg del material desprotegido obtenido en la etapa previa. El material combinado se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→15/85) para dar 34 mg del compuesto del título como un sólido blanco (27 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 353. ^{1}H RMN (300 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,63-8,61 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,30-7,19 (m, 5H), 4,35 (s, 2H).

[00595] Ejemplo 19: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(1H-pirrol-2-il)tiazol (Compuesto 22)



[00596] Etapa 1: 1-Bromo-3-(4-clorofenil)propan-2-ona

[00597] A una solución de 1-(4-clorofenil)propan-2-ona (25,0 g, 148 mmol) en ácido acético (37,9 mL) se añadió 48% HBr acuoso (19,0 mL, 168 mmol). Una solución de bromo (16,3 mL, 316 mmol) en ácido acético (63,2 mL) luego se añadió durante 10 minutos y la solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetona (190 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró al vacío y el residuo se tomó en DCM (300 mL) y salmuera (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 0/100→15/85) para dar 25,4 gramos del compuesto del título como un sólido gris oscuro (69% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,34-7,31 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,91 (2, 2H).

[00598] **Etapa 2:** 4-(4-Clorobencil)tiazol-2-amina

[00599] Una mezcla de 1-bromo-3-(4-clorofenil)propan-2-ona (25,4 gramos, 103 mmol) y tiourea (8,59 g, 113 mmol) en etanol (1,51 L) se calentó a 85°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y concentró al vacío y el residuo se tomó en acetato de etilo (300 mL) y bicarbonato de sodio saturado (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron

y concentraron al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 19,9 gramos del compuesto del título como un polvo canela (86% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 225. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,29–7,24 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 5,00 (bs, m, 2H), 3,83 (s, 2H).

[00600] **Etapa 3:** 2,5–Dibromo–4–(4–clorobencil)tiazol

[00601] A una mezcla de 4–(4–clorobencil)tiazol–2–amina (6,90 g, 30,7 mmol) en acetonitrilo (367 mL) se añadió bromuro de cobre (II) (10,3 gramos, 46,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió nitrito de butilo (5,21 mL, 46,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en DCM (250 mL) durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con DCM (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 0/100→10/90) para dar 8,47 gramos del compuesto del título como un aceite anaranjado (75 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 368, 370. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30–7,18 (m, 4H), 4,03 (s, 2H).

[00602] **Etapa 4:** 5–Bromo–4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol

[00603] A una solución de 2,5–dibromo–4–(4–clorobencil)tiazol (12,9 gramos, 35,1 mmol) en DME (365 mL) se añadió ácido piridin–4–borónico (5,61 g, 45,6

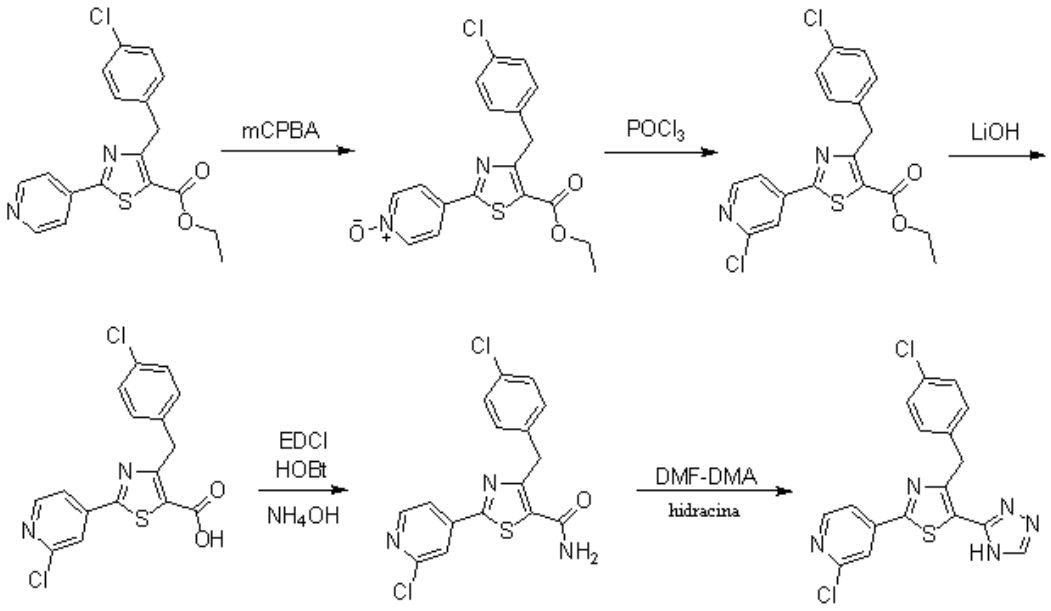
mmol), carbonato de sodio 1 M (70,2 mL, 70,2 mmol), y $PdCl_2$(dppf) (2,89 g, 3,51 mmol). La reacción se desgasificó con argón y se agitó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo (400 mL) y bicarbonato de sodio saturado (200 mL). Los producto insolubles se filtraron a través de celite y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→70/30) seguido por otra cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 0/100→100/0) para dar 3,3 gramos del compuesto del título como un sólido marrón (26% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 365, 367. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,70–8,67 (m, 2H), 7,70–7,67 (m, 2H), 7,28–7,26 (m, 4H), 4,13 (s, 2H).

[00604] **Etapa 5:** 4-(4-Clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(1H-pirrol-2-il)tiazol (Compuesto **22**).

[00605] A una solución de 5-bromo-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol (94,0 mg, 0,257 mmol) en 4:1 dioxano:agua (3,0 mL) se añadió ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (57 mg, 0,27 mmol), carbonato de cesio (251 mg, 0,771 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg, 0,026 mmol). La solución se desgasificó con argón y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 105 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se tomó en

DCM (25 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→80/20) seguido por HPLC purificación (ácido fórmico método) para dar 26 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (29 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 352. ^{1}H RMN (300 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,62-8,60 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, J = 2,7, 1,5 Hz), 6,32 (dd, 1H, J = 3,5, 1,5 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 3,5, 2,7 Hz), 4,28 (s, 2H).

[00606] Ejemplo 20: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (Compuesto 47)



[00607] **Etapa 1:** 1-óxido de 4-(4-(4-Clorobencil)-5-(metoxicarbonil)tiazol-2-il)piridina 1-óxido

[00608] A una solución de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (430 mg, 1,20 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió mCPBA (322 mg, 1,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se añadió DCM (30 mL) y bicarbonato de sodio saturado (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 50/50→100/0) para dar 449 mg del compuesto del título como un sólido blanco (100 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 375. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,23-8,20 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00609] **Etapa 2:** 4-(4-clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

[00610] Una solución de 1-óxido de 4-(4-(4-clorobencil)-5-(metoxicarbonil)tiazol-2-il)piridina (334 mg, 0,891 mmol) en cloruro de fosforilo (1,66 mL, 17,8 mmol) se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se vertió en hielo y bicarbonato de sodio saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó con

$MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/hexanos = 50/50→100/0) para dar 191 mg del compuesto del título como un sólido blanco (54% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 393, 395. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,49 (dd, 1H, J = 5,3, 0,7 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 1,5, 0,7 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 5,3, 1,5 Hz), 7,36–7,31 (m, 2H), 7,27–7,23 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00611] **Etapa 3:** ácido 4-(4-Clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-5-carboxílico

[00612] A una solución de 4-(4-clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (199 mg, 0,506 mmol) en THF (2,84 mL) y agua (1,42 mL) se añadió LiOH 1,0 M (0,658 mL, 0,658 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH = 4 con HCl 1 N. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavó con agua y secó para dar 179 mg del compuesto del título como un sólido blanco. (96 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 365, 367.

[00613] **Etapa 4:** 4-(4-Clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-5-carboxamida

[00614] A una mezcla de ácido 4-(4-clorobencil)-2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-5-carboxílico (179 mg, 0,490 mmol) en DCM (27,5 mL) se añadió EDCI (282 mg, 1,47 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 0,980 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió hidróxido de amonio 28% (2,12 mL, 24,5

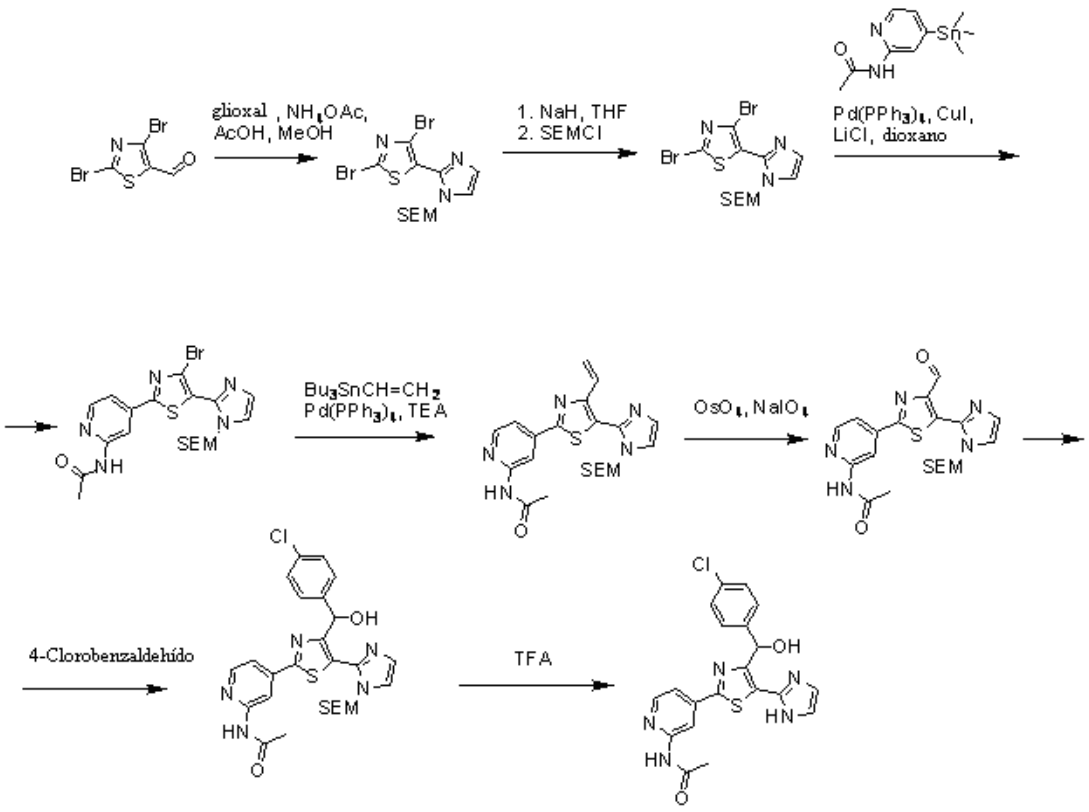
mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→15/85) para dar 121 mg del compuesto del título como un sólido blanco (67 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 364, 366. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 8,54 (dd, 1H, J = 5,2, 0,7 Hz), 8,02 (bs, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,5, 0,7 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 5,2, 1,5 Hz), 7,79 (bs, 1H), 7,36–7,29 (m, 4H), 4,43 (s, 2H).

[00615] **Etapa 5:** 4–(4–Clorobencil)–2–(2–cloropiridin–4–il)–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)tiazol (Compuesto **47**).

[00616] Una solución de 4–(4–clorobencil)–2–(2–cloropiridin–4–il)tiazol–5–carboxamida (128 mg, 0,351 mmol) y 1,1–dimetoxi–N,N–dimetilmetanamina (0,467 mL, 3,51 mmol) en tolueno (3,75 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y concentró al vacío para dar el intermediario, 4–(4–clorobencil)–2–(2–cloropiridin–4–il)–N–((dimetilamino)metilen)tiazol–5–carboxamida, como un sólido. LC/MS (FA) ES+ 419, 421. El intermediario se disolvió en ácido acético (3,60 mL). Se añadió hidrato de hidracina (0,0855 mL, 1,76 mmol) y la solución resultante se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y concentró al vacío, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se suspendió en DCM (30 mL) y bicarbonato de sodio saturado

(20 mL). Algunos sólidos no disueltos se filtraron para dar un lote del producto deseado. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y concentraron al vacío para dar otro lote del producto deseado. Los dos lotes del producto se combinaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→20/80) para dar 85 mg del compuesto del título cmo un sólido beige (62% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 388, 390. ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–DMSO) δ: 14,48 (bs, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54–8,51 (m, 1H), 7,96–7,95 (m, 1H), 7,92–7,89 (m, 1H), 7,38–7,30 (m, 4H), 4,65 (s, 2H).

[00617] Ejemplo 21: Síntesis de N–{4–[4–[(4–clorofenil)(hidroxi)metil]–5–(1H–imidazol–2–il)–1,3–tiazol– 2–il]piridin–2–il}acetamida (Compuesto 60)



[00618] **Etapa 1:** 2,4-Dibromo-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol

[00619] Una mezcla de 2,4-dibromo-tiazol-5-carbaldehído (14,8 g, 54,6 mmol), dihidrato de glioxal trímero (22,96 g, 109,2 mmol) y acetato de amonio (25,26 g, 327,8 mmol) en MeOH (450 mL) y ácido acético (31,06 mL) se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío a una mezcla líquida espesa. El ácido acético restantes se extrajo por destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 mL) para proporcionar un sólido marrón oscuro. La mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 25% de EtOAc en hexanos) para dar el producto puro (9,12 g,

54%). LCMS: (AA) ES+, 310, 312. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–DMSO) δ: 12,50 (br, 1H), 7,21 (br, 2H).

[00620] **Etapa 2:** 2,4–Dibromo–5–(1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–1H–imidazol–2–il)tiazol

[00621] A una mezcla de hidruro de sodio (2,89 g, 72,2 mmol) en THF (431 mL) se añadió 2,4–dibromo–5–(1H–imidazol–2–il)tiazol (18,8 g, 60,9 mmol) en THF (60 mL) at 0 °C . Después de agitar 30 min, se añadió lentamente cloruro de 2–(trimetilsilil)etoximetilo (11,8 mL, 66,9 mmol) en THF (24 mL) a 0 °C . Después de 30 min a esta temperatura, la reacción se inactivó por la adición de MeOH (20 mL). El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 25% de EtOAc en hexanos). El producto se obtuvo como aceite incoloro (21,8 g, 81,6%). LCMS: (AA) ES+, 440, 442. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,24 (dd, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 0,85 (t, 2H), –0,03(s, 9H).

[00622] **Etapa 3:** N–(4–(4–Bromo–5–(1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–1H–imidazol–2–il)tiazol–2–il)piridin–2–il)acetamida

[00623] Una mezcla de 2,4–dibromo–5–(1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–1H–imidazol–2–il)tiazol (13,6 g, 31,0 mmol), N–[4–(trimetilstannil)piridin–2–il]acetamida (11,1 g, 37,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,792 g, 1,550 mmol), yoduro de cobre (1,77 g, 9,30 mmol) y cloruro de litio (3,94 g, 93,0 mmol) en 1,4–dioxano (569 mL) se desgasificó con argón. La mezcla se sometió a sonicación durante 20 min y luego se calentó a 120°C durante 5 h. El

solvente se evaporó y la mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ISCO (0 a 3% de MeOH en DCM). El producto se obtuvo como un sólido anaranjado (10,1 g, 66,0%). LCMS: (AA) ES+, 494, 496. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 1H), 8,44 (br, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 0,86 (t, 2H), -0,05 (s, 9H).

[00624] **Etapa 4:** N-{4-[5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-4-vinil-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00625] N-(4-(4-bromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida (0,80 g, 1,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,187 g, 0,162 mmol) se colocaron en un vial de microondas y se selló bajo atmósfera de argón. Se añadieron trietilamina (7,0 mL, 50 mM), THF (7 mL) y tributiletenil estannano (0,708 mL, 2,43 mmol) y la mezcla se irradió a 95°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 60% de EA en hexano) para dar el compuesto del título (0,65 g, 72%). LCMS: (FA) ES+, 442. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,80 (s, 1H), 8,41–8,31 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70–7,40 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,48–3,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 0,90–0,84 (m, 2 H), -0,04 (s, 9 H).

[00626] **Etapa 5:** N-{4-[4-formil-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida

[00627] N-{4-[5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-4-vinil-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,650 g, 1,47 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente y se añadió tetraóxido de osmio 0,157 M en agua (93 uL, 0,014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se añadió en porciones mataperyodato de sodio (0,661 g, 3,09 mmol) durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se extrajeron por filtración y se lavaron con THF (2 x 50 mL) y acetato de etilo (2 x 5 mL). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 38%). LCMS: (FA) ES+, 444. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,75 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,18 Hz, 1H), 8,20-8,07 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 5,21, 1,58 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,87, 1,21 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 0,93-0,78 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

[00628] **Etapa 6:** N-{4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(1-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida

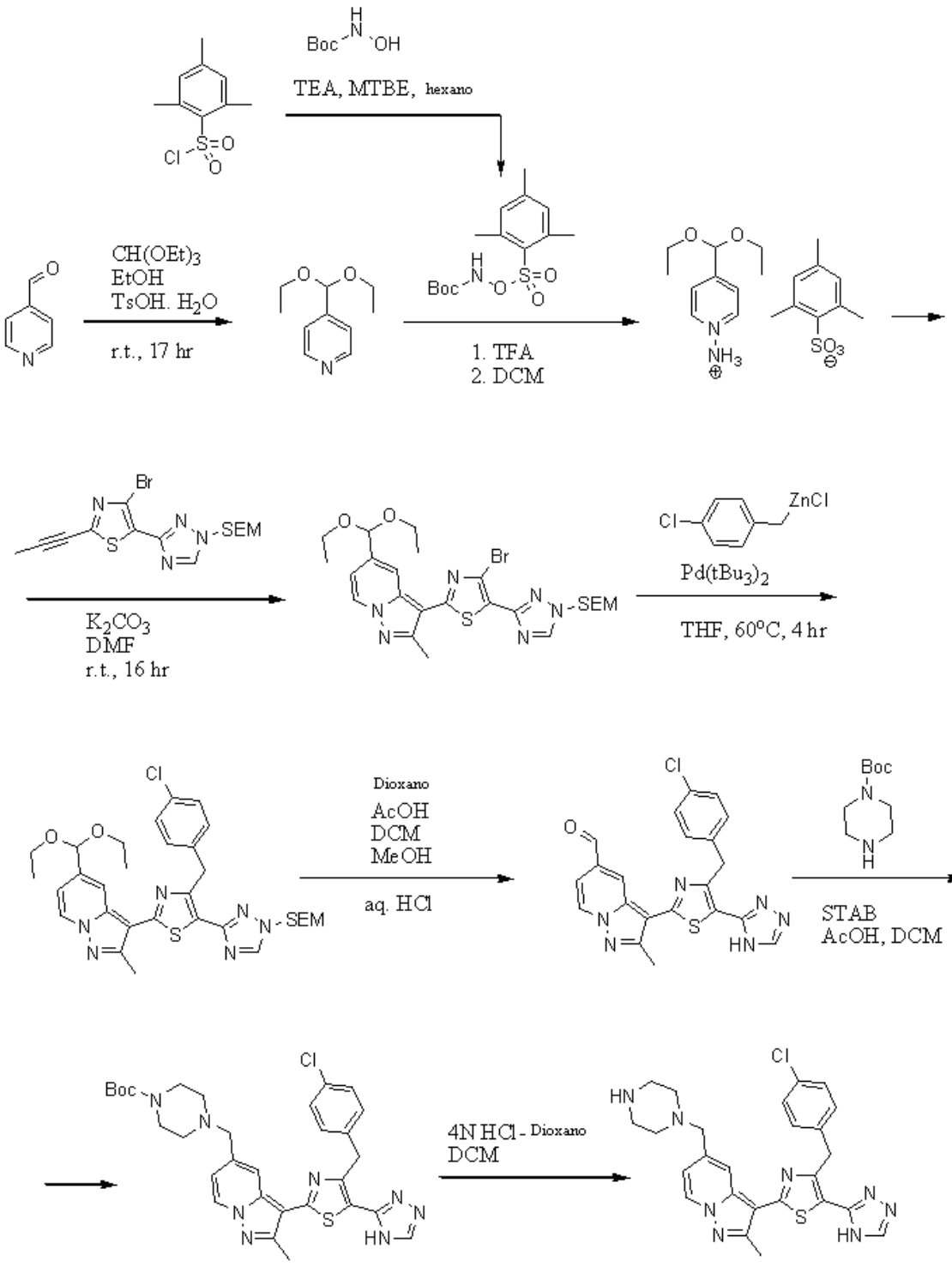
[00629] N-{4-[4-formil-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,250 g, 0,564 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió a 0°C. se añadió bromuro de 1,0M 4-clorofenilmagnesio en éter (1,41 mL, 1,41 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó por la adición de MeOH (10 mL), y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (20 a 100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (0,150 g, 48%). LCMS: (FA) ES+, 556, 558. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,23 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 5,23, 1,55 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,07 (d, J = 1,31 Hz, 1H), 6,26-6,15 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,46-3,36 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 0,94-0,84 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

[00630] **Etapa 7:** N-{4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol- 2-il]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 60)

[00631] N-{4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}acetamida (0,120 g, 0,216 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (5,0 mL, 65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se purificó usando

cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (0,050 g, 50%). LCMS: (FA) ES+, 426, 428. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-metanol) δ: 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,24 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,25, 1,60 Hz, 1H), 7,45–7,37 (m, 2H), 7,30–7,23 (m, 2H), 7,25–7,09 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

[00632] Ejemplo 22: Síntesis de 3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-5-(piperazin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a]piridina (Compuesto 72)


TEA, MTBE, hexano
CH(OEt)3
EtOH
TsOH. H2O
r.t., 17 hr
1. TFA
2. DCM
K2CO3
DMF
r.t., 16 hr
Pd(tBu3)2
THF, 60°C, 4 hr
Dioxano
AcOH
DCM
MeOH
aq. HCl
STAB
AcOH, DCM
4N HCl - Dioxano
DCM
SEM

[00633] **Etapa 1:** 4-(Dietoximetil)piridina:

[00634] Se disolvió monohidrato del ácido p-toluensulfónico (11,8 g, 62,0 mmol) en etanol seco (80 mL) a rt. Se añadió 4-Piridincarboxaldehído (4,71 mL, 50,0 mmol), seguido por ortoformiato de etilo (20,79 mL, 125,0 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 17 horas. La mezcla se concentró y el residuo se alcalinizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH 8, se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, evaporó, y secó bajo alto vacío para dar un producto líquido. (9,06 g, yield 97,2%). LCMS: (FA) ES^+ 182. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,60-8,62 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,53-3,62 (m, 4H), 1,23-1,27 (m, 6H).

[00635] **Etapa 1A:** N-ter-Butoxicarbonil-O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina

[00636] Se disolvieron ter-Butil-N-hidroxicarbamato (5,00 g, 37,6 mmol) y cloruro de mesitilensulfonilo (8,21 g, 37,6 mmol) en 2-metoxi-2-metilpropano (90 mL), purgado con nitrógeno y enfriado en un baño de hielo a una temperatura interna de 1°C. Se añadió trietilamina (5,34 mL, 38,3 mmol) gota a gota durante 25 min, durante el tiempo que la temperatura aumenta a 6°C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas, en el tiempo en la temperatura interna de reacción fue 8°C. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 2-metoxi-2-metilpropano (60 mL). El filtrado se concentró a ~20 mL de volumen, se diluyó

con hexano (70 mL) y se dejó decantar a rt durante 30 min. El sólido cristalino resultante se recolectó por filtración y se lavó con hexano (20 mL). El agua madre se evaporó, se diluyó con hexano (50 mL), y se dejó decantar, dando una segunda cosecha de cristales. Los sólidos recolectados combinados se secaron al vacío durante 1 hora para dar un producto cristalino blanco (11,06 g, rendimiento 93,4%). LCMS: (AA) ES^+ 316 y 333 para M^++NH_3. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,54 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

[00637] **Etapa 2:** 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-Amino-4-(dietoximetil)piridinio

[00638] El ácido trifluoroacético (12,0 mL, 156 mmol) se enfrió en un baño de hielo. N-ter butoxicarbonil-O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (7,91 g, 25,1 mmol) se añadió en porciones durante 15 min. La mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas luego se añadieron ~50 g de hielo, seguido por ~100 mL de agua helada. El sólido blanco resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua hasta que los lavados tuvieron pH ~6. El sólido secó al aire durante 15 min para proporcionar un intermediario todavía húmedo (6,25 g). El sólido luego se disolvió en cloruro de metileno (160 mL, 2500 mmol), se secó con Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y una solución de 4-(dietoximetil)piridina (5,91 g, 32,6 mmol) en cloruro de metileno seco (20 mL, 300 mmol) se añadió lentamente durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a rt durante 50 min. La mezcla se concentró a ~30

mL de volumen. El residuo oleoso se destiló azeotrópicamente con 15 mL de éter dietílico, luego el residuo se diluyó con 250 mL de éter dietílico y se enfrió en un baño de hielo durante 1 hora, luego se conservó en un congelador (–20°C) durante la noche. Apareció un residuo oleoso. La solución transparente decantó y el residuo oleoso se secó bajo alto vacío para dar una primera recolección del producto oleoso (2,15 g). La solución decantada se concentró para dar un residuo oleoso que se trituró con hexano (2 x 100 mL), luego se secó bajo alto vacío para dar una segunda cosecha de producto oleoso (6,15 g, rendimiento 79,7% para las 2 cosechas). LCMS: (FA) ES^+ 197; ES^- 199. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9,00–9,05 (m, 4H), 7,69–7,71 (m, 2H),6,85 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,52–3,57 (m, 4H), 2,67 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,22–1,26 (m, 6H).

[00639] **Etapa 3:** 3-[4-Bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(dietoximetil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina

[00640] A una mezcla de 3-(4-bromo-2-prop-1-in-1-il-1,3-tiazol-5-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol [Preparado como se describió en el Ejemplo 14 (4,37 g, 10,9 mmol)] y carbonato de potasio (3,00 g, 21,7 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20,0 mL) se añadió una solución de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-(dietoximetil)piridinio (6,37 g, 15,6 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20,0 mL) durante 10 min. La solución marrón oscura resultante se agitó a rt durante

40 horas. La mezcla se añadió a ~250 mL de agua helada con agitación, luego se extrajo con EtOAc (100 mL x 5) hasta que la fase acuosa se tornó en una solución transparente. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (0/100 a 50/50) como eluyente para dar un producto sólido (4,56g, 70,2%). LCMS: (FA) ES^+ 593, 595. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,46 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,40–8,42 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,05–7,08 (dd, J = 2,01, 7,03 Hz, 1H),5.57(s, 2H3,68–3,77 (m, 4H), 3,58–3,63 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,28–1,32 (m, 6H), 0,95–1,00 (m, 2H),0,02 (s, 9H)

[00641] **Etapa 4:** 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(dietoximetil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina

[00642] Una mezcla de 3-[4-bromo-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(dietoximetil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (0,907 g, 1,53 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (39,0 mg, 0,0764 mmol) en un vial de 40 mL se evacuaron en bajo vacío y se llenaron de nuevo con nitrógeno cuatro veces. Se añadió cloruro de 4-clorobencilzinc en tetrahidrofurano (0,50 M, 7,0 mL, 3,5 mmol) y la solución se evacuó nuevamente en bajo vacío y se llenó de nuevo con nitrógeno dos veces. La solución se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se inactivó con agua, se ajustó a pH ~ 6 con

ácido acético, y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, filtraron y evaporaron para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (0/100 a 40/60) como eluyente para dar un producto sólido (0,806 g, 85% puro por 1H-RMN, rendimiento 70,5%). LCMS: (FA) ES^+ 639, 641. ^1H RMN de pure fracción (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,36-8,39 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H),5,54 (s, 2H, 5,50 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,66-3,74 (m, 4H), 3,57-3,62 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,26-1,30 (m, 6H), 0,95-0,99 (m, 2H),0,00 (s, 9H).

[00643] **Etapa 5:** 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído

[00644] 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-(dietoximetil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (1,17 g, 1,83 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (45 mL) y se enfrió en un baño de agua. Se añadió ácido clorhídrico 12 M (15 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 15 horas. Se añadió ácido acético (40 mL, 700 mmol) y la suspensión se agitó a rt durante 24 horas luego se calentó a 70° C durante 2 horas, luego se evaporó. El residuo sólido se agitó con ácido clorhídrico 1,00 M (100 mL) y metanol (120 mL) a rt durante 14 horas. La mezcla se evaporó en un evaporador rotatorio a 45°C a sequedad y luego se destiló azeotrópicamente con DCM para dar el producto bruto. El producto bruto se suspendió en

agua, se alcalinizó con $NaHCO_3$ a pH ~8, se extrajo con EtOAc (300 mL, 3 x 80 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó para proporcionar un producto sólido amarillo (0,773 g, rendimiento 97,2%). LCMS: (FA) ES^+ 435, 437. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10,84 (s, br, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,43–8,46 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,41–7,44 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,32–7,35 (dd, J = 7,03, 2,01 Hz, 1H), 7,27–7,30 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).

[00645] **Etapa 6:** 4-({3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metil)piperazin-1-carboxilato de ter-Butilo

[00646] Una mezcla de 3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0,0563 g, 0,109 mmol), 1-piperazincarboxilato de ter-butilo (60,8 mg, 0,326 mmol) y ácido acético (0,0800 mL, 1,41 mmol) en cloruro de metileno seco (10 mL) se agitó a rt durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69,1 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 15 horas. La mezcla se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrajo con DCM. El extracto de DCM se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4, filtró y evaporó para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH/DCM (0/100 a 5/95) para dar el producto sólido (0,0464 g, rendimiento 70,5%). LCMS: (FA) ES^+ 605, 607; ES^- 603, 605. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$ y d_4-metanol) δ: 8,23–8,25 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29–7,31 (d, J

= 8,28 Hz, 2H), 7,15–7,17 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 6,86–6,89 (dd, J = 7,28, 1,76 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33–3,36 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (s, br, 4H), 1,37 (s, 9H).

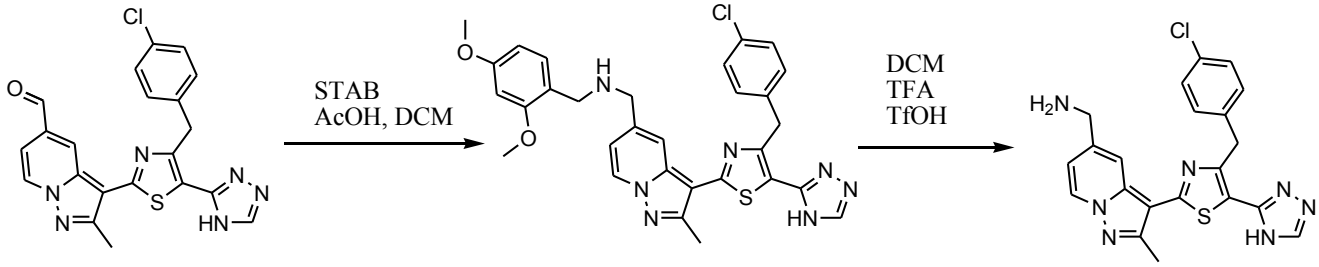
[00647] **Etapa 7:** 3-[4-(4-Clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-5-(piperazin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a]piridina (Compuesto **72**)

[00648] A una solución de 4-({3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metil)piperazine-1-carboxilato de ter-butilo (0,0435 g, 0,0719 mmol) en cloruro de metileno (2,0 mL) y metanol (2,0 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 5 horas luego se evaporó, se destiló azeotrópicamente con MeOH, y se secó bajo alto vacío para dar un sólido (~50 mg). El sólido se trituró con éter dietílico (10 ml x 2) luego se secó bajo alto vacío para dar el producto como un polvo amarillo pálido (0,0424 g, rendimiento 100%) como una sal bis HCl. LCMS: (FA) ES^+ 505, 507; ES^- 503, 505. ^{1}H RMN (400MHz, d_4-metanol) δ: 8,71 (s, 1H), 8,62–8,64 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,39–7,41 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,27–7,29 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,20–7,23 (dd, J = 7,03, 2,01 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,54 (s, br, 4H), 3,43 (s, br, 4H), 2,73 (s, 3H).

[00649] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 22:

31	LCMS: (FA) ES+ 570, 572.
32	LCMS: (FA) ES+ 526, 528.
38	LCMS: (FA) ES+ 493, 495.
54	LCMS: (FA) ES+ 479, 481.
61	LCMS: (FA) ES+ 519, 521.
82	LCMS: (FA) ES+ 579, 581.
83	LCMS: (FA) ES+ 569, 571.

[00650] **Ejemplo 23: Síntesis de 1-{3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metanamina (Compuesto 1)**



[00651] **Etapa 1:** 1-{3-[4-(4-Clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)metanamina

[00652] A una suspensión de 3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina-5-carbaldehído (0,300 g, 0,690 mmol) en ácido acético (0,20 mL, 3,5 mmol) y cloruro de metileno seco (10 mL, 200 mmol) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,207 mL, 1,38 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0,363 g, 1,71

mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla se alcalinizó con solución de $NaHCO_3$ a pH ~8 luego se extrajo con DCM. La solución DCM se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO2, elución con 0–100% de MeOH en DCM) para proporcionar un producto sólido (0,252 g, rendimiento 62%). LCMS: (FA) ES^+ 586, 588; ES^- 584, 586. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$ y d_4–metanol) δ: 8,23–8,25 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,28–7,30 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,09–7,11 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,01–7,03 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 6,78–6,80 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,33–6,37 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

[00653] **Etapa 2:** 1-{3-[4-(4-Clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metanamina (Compuesto **1**)

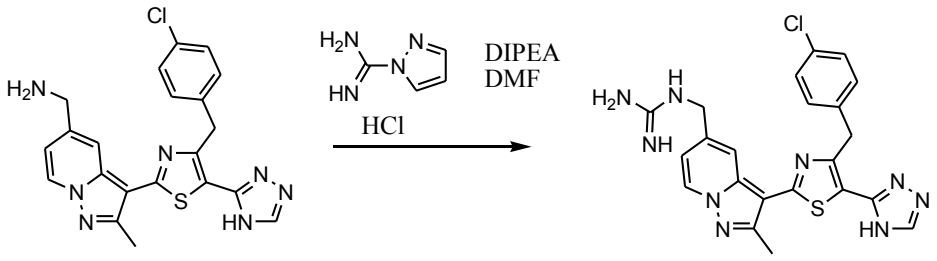
[00654] 1-{3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)metanamina (0,257 g, 0,438 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (6,0 mL) y ácido trifluoroacético (6,0 mL). Se añadió ácido trifluorometansulfónico (0,050 mL, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 6 días. La mezcla se evaporó en un evaporador rotatorio, se destiló azeotrópicamente con EtOAc (3 x), y se evaporó para dar un residuo bruto. El residuo se suspendió en ~1 mL de MeOH y se diluyó con ~20 mL de Et_2O. El polvo resultante se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para proporcionar un producto sólido rosado claro. El sólido se tomó en EtOAc / agua (20 mL / 10 mL) y se ajustó a pH ~8 con solución

de $NaHCO_3$. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 mL). La soluciones EtOAc combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, y se filtraron. El filtrado se concentró a ~5 mL de volumen y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar una cosecha de producto puro (0,0069 g). El filtrado se evaporó luego se secó bajo alto vacío para proporcionar una segunda cosecha del producto sólido (0,171 g, rendimiento para las 2 cosechas 89,9%). LCMS: (FA) ES^+ 436, 438; ES^- 434, 436. ^1H RMN (400MHz, d_4-metanol) δ: 8,33-8,35 (d, J = 7,29 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31-7,33 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,20-7,22 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).

[00655] El compuesto de la siguiente tabla se preparó a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 23:

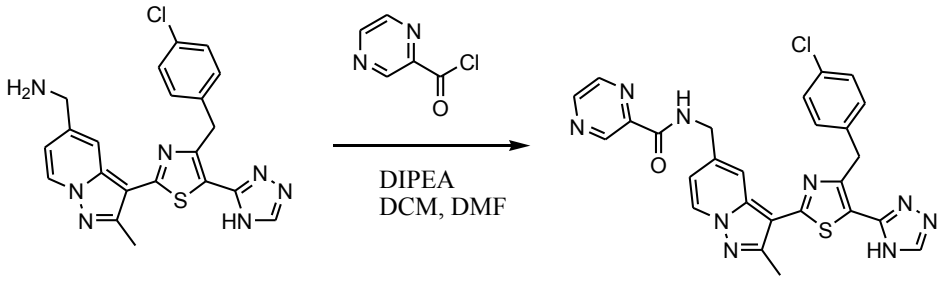
20	LCMS: (FA) ES+ 586, 588.

[00656] **Ejemplo 24: Síntesis de N-({3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metil)guanidina (Compuesto 35)**



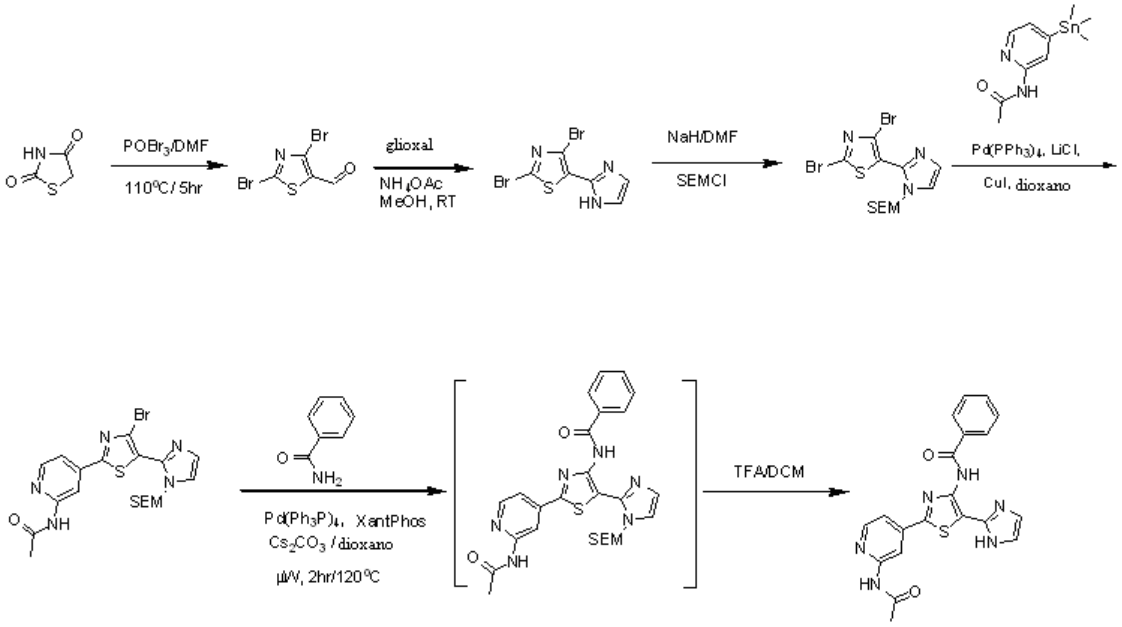
[00657] A una mezcla de 1-{3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metanamina (0,0250 g, 0,0553 mmol) y clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamidina (8,20 mg, 0,0559 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (0,50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (7,15 mg, 0,0553 mmol). La solución se agitó a rt durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 15 mL). La solución EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo bruto. El residuo se disolvió en ~0,2 mL de MeOH, luego se diluyó con ~5 mL de EtOAc. El sóido resultante se recolectó por filtración para dar un producto en polvo amarillo pálido (0,008 g, 30%). LCMS: (FA) ES^+ 478, 480; ES^- 476, 478. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$ y d_4-metanol) δ: 8,25-8,27 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,08-7,10 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 6,72-6,74 (dd, J = 7,28, 1,76 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

[00658] **Ejemplo 25: Síntesis de N-({3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 50)**



[00659] Una mezcla de 1-{3-[4-(4-clorobencil)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il}metanamina (0,0222 g, 0,0491), cloruro de ácido pirazin-2-carboxílico (8,0 mg, 0,056 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 mg, 0,08 mmol) en cloruro de metileno seco (5,0 mL) en N,N-dimetilformamida seca (1,0 mL) se sometió a sonicación durante 2 min. La mezcla se agitó a rt durante 22 horas. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (13 mg, 0,10 mmol) y cloruro de ácido pirazin-2-carboxílico (9,11 mg, 0,0639 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 días. La mezcla se inactivó con agua, luego se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las soluciones DCM combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, filtraron y evaporaron para dar el producto bruto (80 mg). El producto bruto se purificó por HPLC para dar un producto sólido (0,0007 g, rendimiento 3%). LCMS: (AA) ES^+ 542, 544. ^1H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ: 9,72-9,74 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67-8,69 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,03-7,05 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 4,62-4,64 (d, J = 6,78 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

[00660] Ejemplo 26: Síntesis de N-(2-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol-4-il)benzamida (Compuesto 29)



[00661] **Etapa 1:** 2,4-Dibromo-tiazol-5-carbaldehído

[00662] 2,4-Tiazolidinediona (3,50 g, 0,0299 mol) y oxibromuro de fósforo (42,76 g, 0,1491 mol) se colocaron en un balón de dos bocas y la mezcla sólida se mezcló bien. El balón se evacuó y se cargó con argón. Se añadió N,N-dimetilformamida (2,54 mL, 0,0329 mol) por medio de jeringa con agitación manual del balón en el mismo momento. La mezcla se agitó a rt durante 2 horas y luego se calienta lentamente a 105°C, hasta que cesó el desarrollo de bromuro de hidrógeno, (aproximadamente 4h). La reacción se enfrió a rt luego la mezcla se transfirió a un vaso de precipitado que contiene 200 g de hielo. La mezcla acuosa se agitó con DCM luego se filtró. La fase de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases de DCM se combinaron y se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada, luego

salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. La mezcla se cargó seca en gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar 2,4-dibromo-tiazol-5-carbaldehído (2,50g, 30,9%). LCMS (FA) ES+ 272, 274.

[00663] **Etapa 2:** 2,4-Dibromo-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol

[00664] 2,4-Dibromo-tiazol-5-carbaldehído (14,8 g, 54,6 mmol), hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,4]dioxine-2,3,6,7-tetraol (22,96 g, 109,2 mmol), y acetato de amonio (25,26 g, 327,8 mmol) se añadieron a un balón seguido por metanol (450 mL, 11000 mmol). La mezcla se agitó y se añadió ácido acético (31,06 mL, 546,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para proporcionar una mezcla líquida espesa. Luego se añadió tolueno (100 mL) y reevaporó y este proceso se repitió varias veces para dar un sólido marrón oscuro. Se añadió metanol y la mezcla se cargó en gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice proporcionó 2,4-dibromo-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol (9,12 g, 54%). LCMS (AA) ES+ 310, 312, 308.

[00665] **Etapa 3:** 2,4-Dibromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol

[00666] A una mezcla de hidruro de sodio (2,89 g, 72,2 mmol) en tetrahidrofurano (431 mL, 5310 mmol) se añadió 2,4-dibromo-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol (18,81 g, 60,88 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL, 700 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó durante 30 min antes de

añadir lentamente cloruro de [β-(Trimetilsilil)etoxi]metilo (11,85 mL, 66,96 mmol) en tetrahidrofurano (24 mL, 3,0E2 mmol) a 0°C . La reacción se inactivó con MeOH. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 2,4-dibromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol (13,6g, 81,7%). LCMS (AA) ES+ 440, 442.

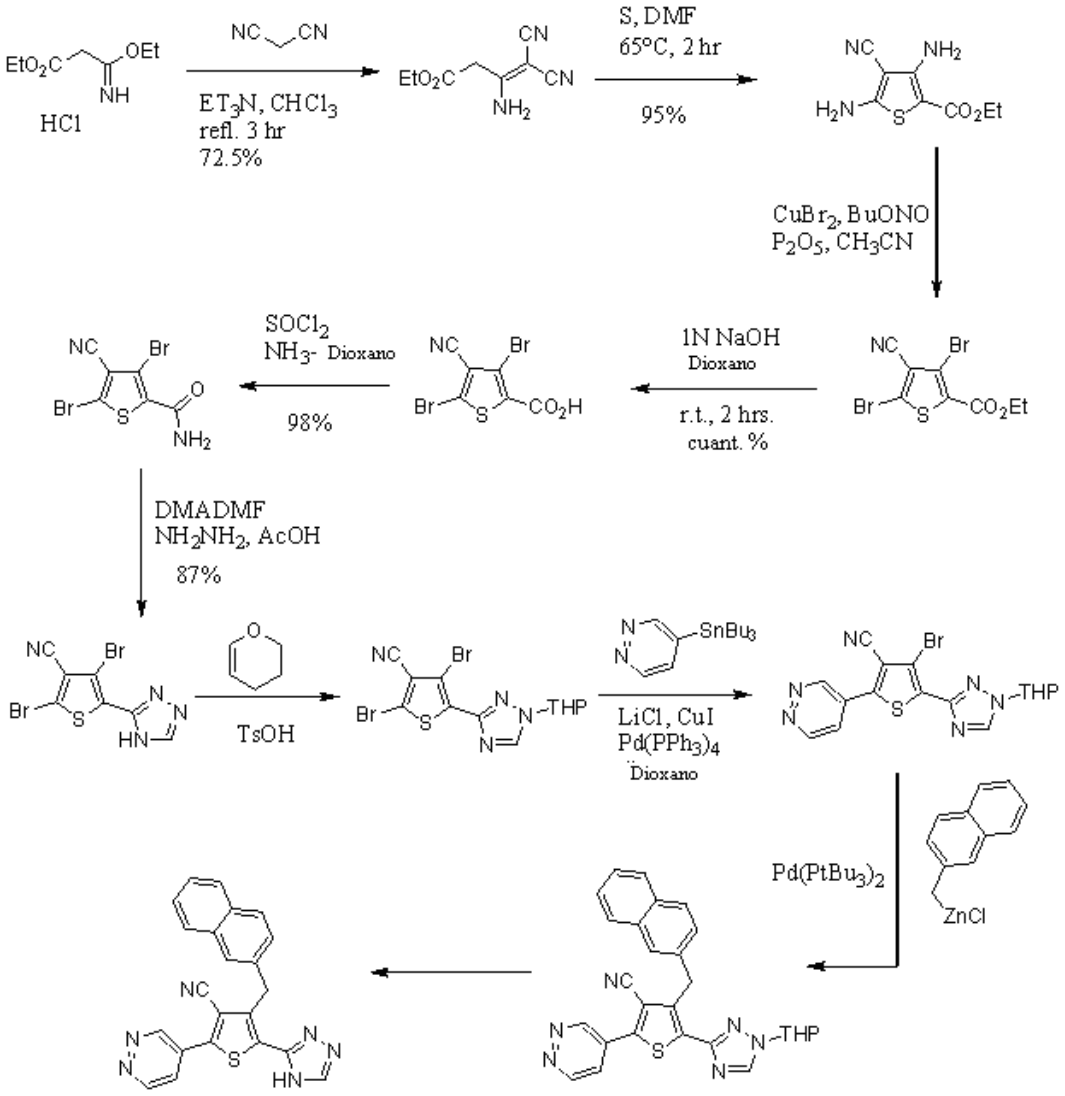
[00667] **Etapa 4:** N-(4-(4-bromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

[00668] Una mezcla de 2,4-dibromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol (13,62 g, 31,01 mmol), N-[4-(trimetilestannil)piridin-2-il]acetamida (11,1 g, 37,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,792 g, 1,550 mmol), yoduro de cobre (1,772 g, 9,302 mmol) y cloruro de litio (3,944 g, 93,02 mmol) en 1,4-dioxano (569 mL, 7290 mmol) se desgasificó y se cargó con argón tres veces. La mezcla se sometió a sonicación durante 20 min y luego se calentó a 120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se cargó seco en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar N-(4-(4-bromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido anaranjado. LCMS (AA) ES+ 494, 496.

[00669] **Etapa 5:** N-(2-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol-4-il)benzamida (Compuesto **29**).

[00670] Una mezcla de N-(4-(4-bromo-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida (80,9 mg, 0,164 mmol), benzamida (99,1 mg, 0,818 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (21,3 mg, 0,0233 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (39,9 mg, 0,0690 mmol) y carbonato de cesio (303 mg, 0,930 mmol) en 1,4-dioxano (7,66 mL, 98,2 mmol) se evacuó, luego se cargó con argón y luego se irradió con microonda a 130°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el intermediario deseado. LCMS (AA) ES+ 535, 536. Al anterio intermediario se añadieron cloruro de metileno (1,2 mL, 19 mmol) y ácido trifluoroacético (1,8 mL, 23 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 horas. El exceso de ácido trifluoroacético y solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar N-(2-(2-acetamidopiridin-4-il)-5-(1H-imidazol-2-il)tiazol-4-il)benzamida (11,3mg, 17,1%). LCMS (FA) ES+ 406, 407; ^{1}H RMN (300 MHz, d_4-metanol) δ: 8,67 (d, J = 0,45 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,23 Hz, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 13,90, 7,27 Hz, 3H), 7,22 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

[00671] Ejemplo 27: Síntesis de 4-(2-naftilmetil)-2-piridazin-4-il-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (Compuesto 88)



[00672] **Etapa 1:** 3-amino-4,4-diciano-3-butenoato de etilo

[00673] Clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (166 g, 721 mmol.) se suspendió en cloruro de metileno seco (400 mL, 6000 mmol). Se añadió malononitrilo (46,7 g, 707 mmol), seguido por trietilamina (1,00 mL, 721 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a rt luego

se inactivó con 200 mL de agua. La fase orgánica separada se lavó con 2x200 mL de agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo también se destiló azeotrópicamente con MTBE (2x200 mL) y acetato de etilo (70 mL). El residuo se diluyó con 70 mL de EtOAc. Un precipitado apareció y el sólido se recolectó por filtración y se lavó con ~20 mL de EtOAc hasta que el color rojo-rosado del sólido disminuyó para dar una primera cosecha del producto (32 g). El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y se secó bajo alto vacío a un peso de ~110 g. Apareció más precipitado después de que el filtrado concentrado se estacionó durante 1 hora. Se añadieron aproximadamente 50 mL de Et_2O y la mezcla se dejó decantar durante la noche. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con Et_2O para proporcionar una segunda cosecha de producto sólido (20,59 g). El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo oleoso. La cromatografía en una columna de sílice usando EtOAc/hexano (gradiente corte de 0/100 a 50/50 luego permaneció 50/50 durante 100 min, con velocidad de flujo 120 mL/min) proporcionó una tercera cosecha de producto puro (39,3 g, rendimiento para todas las cosechas fue 72,5%). LCMS: (FA) ES- 178. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,57 (s, br, 1H), 6,33 (s, br, 1H),4,24-4,30 (q, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,31-1,35 (t, 3H).

[00674] Etapa 2: 3,5-diamino-4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00675] La mezcla de 3-amino-4,4-diciano-3-butenoato de etilo (91,9 g, 513 mmol) y azufre (16,4 g, 513 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (200 mL, 3000 mmol) se enfrió en un baño de agua. Dietilamina (106 mL, 1020 mmol) se añadió lentamente, durante el tiempo en que la temperatura de reacción interna aumentó a 43°C. La solución marrón oscuro luego se enfrió en baño de hielo a rt (22°C) luego el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó a rt durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada (~1,4 L) y la suspensión resultante se dejó decantar durante la noche. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con 200 mL de agua por completo para dar un sólido húmedo. El sólido se agitó con 1,5 L de EtOAc a rt durante la noche, luego se filtró. El filtrado (bicapa de EtOAc-agua) se separó. La torta sólida se disolvió en 1,2 L de EtOAc. Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, secaron con Na_2SO_4 anhidro, filtraron, evaporaron en rotavap y se secaron bajo alto vacío durante la noche para dar un producto de polvo seco (102,6 g, rendimiento 94,7%). LCMS: (FA) ES+ 212, ES- 210. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$ y *d4*-metanol) δ: 4,14 (m, 2H), 1,21-1,25 (t, 3H).

[00676] **Etapa 3:** 3,5-dibromo-4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo

[00677] Se disolvió 3,5-diamino-4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo (25,0 g, 118 mmol) en acetonitrilo (500 mL, 10000 mmol). Se añadió bromuro de cobre (II) (105,7 g, 473,4 mmol), seguido por pentóxido de fósforo (6,72 g, 23,7 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente nitrito de butilo (56,4 mL, 473,4 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 500 mL de solución de HCl 4 N, luego se extrajo con 500 mL de DCM dos veces. El material insoluble se filtró de la fase orgánica. El filtrado orgánico se secó con MgSO4, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando el eluyente de 0–6% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y concentraron para dar una suspensión. El sólido se recolectó por filtración para proporcionar un producto puro (14,45 g, rendimiento 36,0%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ:4,37–4,42 (q, 2H), 1,38–1,41 (t, 3H).

[00678] **Etapa 4:** ácido 3,5–dibromo–4–cianotiofeno–2–carboxílico

[00679] Se disolvió 3,5–dibromo–4–cianotiofeno–2–carboxilato de etilo (6,54 g, 0,0193 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (40,0 mL, 0,493 mol) y metanol (20,0 mL, 0,494 mol), luego se añadió hidróxido de sodio en agua (1,0 M, 60,0 mL, 0,0600 mol) a 0°C. La solución resultante se calentó a rt y se agitó durante 20 min. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico en agua (4,0 M, 20 mL, 0,080 mol) y se extrajo con 80 mL de DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 mL de agua, se evaporó al vacío para producir un producto sólido blanco (5,96 g, rendimiento 99,4%). LCMS: (FA) ES–, 307, 309, 311.

[00680] **Etapa 5:** 3,5-Dibromo-4-cianotiofeno-2-carboxamida

[00681] Se añadió 3,5-dibromo-4-cianotiofeno-2-carboxílico (5,90 g, 18,6 mmol) a una solución de cloruro de tionilo (27,1 mL, 371 mmol) en acetonitrilo (40,0 mL, 766 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min luego se enfrió a rt. El solvente se evaporó al vacío a sequedad para producir un sólido amarillo claro. Se añadió cloruro de metileno (100 mL, 2000 mmol) para disolver el sólido, luego la solución se enfrió a 0°C. Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente una solución de 0,500 M amoníaco en 1,4-dioxano (111,5 mL, 55,7 mmol), y la mezcla se llevó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar un residuo sólido. Se añadieron 100 mL de HCl 1 N y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto sólido se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el producto (5,64 g, rendimiento 98%). LCMS: (FA) ES-, 308, 310, 312.

[00682] **Etapa 6:** 2,4-Dibromo-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo

[00683] 3,5-Dibromo-4-cianotiofeno-2-carboxamida (5,90 g, 19,0 mmol) se suspendió en tolueno seco (250 mL, 2300 mmol). Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,1 mL, 76,1 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a rt luego se evaporó con rotavap a sequedad para dar un intermediario bruto. El intermediario se suspendió en ácido acético (150 mL, 2600 mmol).Se añadió hidrato de

hidracina (5,78 mL, 76,1 mmol) gota a gota y la temperatura se elevó a 55°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La suspensión luego se evaporó para eliminar la mayor parte de ácido acético. El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó al vacío para dar un producto (5,54 g, rendimiento 87,2%). LCMS: (FA) ES-, 331, 333, 335. ^{1}H RMN (300 MHz, *d6*-dmso) δ:14,2 (s, br, 1H), 8,65 (s, 1H).

[00684] **Etapa 7:** 2,4-Dibromo-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo

[00685] 2,4-Dibromo-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (0,80 g, 2,4 mmol) se colocó en un balón de 500 mL y se añadió tetrahidrofurano (50 mL, 600 mmol). A la solución resultante se añadieron dihidropirano (1,31 mL, 14,4 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,683 g, 3,59 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a rt. La solución luego se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con 40 mL de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0-35% de EtOAc en hexano para proporcionar un producto sólido (0,842 g, rendimiento 84%). LCMS: (AA) ES+, 417, 419, 421. ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ: 8,38 (s, 1H), 5,55-5,60 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 3H).

[00686] **Etapa 8:** 4-Bromo-2-piridazin-4-il-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo

[00687] Una mezcla de 2,4-dibromo-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo (0,248 g, 0,594 mmol), 4-(tributilestannil)piridazina (2,30 mg, 0,624 mmol), yoduro de cobre(I) (34,0 mg, 0,178 mmol), cloruro de litio (75,6 mg, 1,78 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (34,3 mg, 0,0297 mmol) en 1,4-dioxanos seco (5,0 mL, 64 mmol) se sometió a sonicación bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 min luego se calentó en un vial tapado a 130°C en máquina de microondas durante 20 min. La suspensión se enfrió a rt, se diluyó con 20% de MeOH/DCM (~100 mL), se trató con 12 g de gel de sílice luego se evaporó con rotavap y se secó bajo alto vacío. El gel de sílice recubierto se cromatografió en una columna de sílice que eluye con MeOH/DCM (0/100 a 5/95) para proporcionar un producto sólido (0,143 g, rendimiento 57,7%). LCMS: (AA) ES+, 417, 419. ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ: 9,55 (s, 1H), 9,37-9,39 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,69-8,00 (m, 1H), 5,55-5,60 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 3H).

[00688] **Etapa 9:** 4-(2-Naftilmetil)-2-piridazin-4-il-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo.

[00689] Bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (4,92 mg, 0,00963 mmol), 4-bromo-2-piridazin-4-il-5-[1-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo (0,0402 g, 0,0963 mmol), bromuro de 2-naftilmetilzinc en tetrahidrofurano (0,50M, 0,578 mL, 0,289 mmol) y tetrahidrofurano (4,0 mL, 49 mmol) se añadieron a un tubo de microondas. El tubo se selló bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70°C durante 2 h, luego se enfrió a rt. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice que eluye con 0-100% de EtOAc en hexano para proporcionar un producto sólido (0,0332 g, rendimiento 72 %). LCMS: (AA) ES+, 479. ^{1}H RMN (300MHz, *d4*-metanol) δ: 9,63 (s, 1H), 9,28-9,35 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13-8,15 (m, 1H), 7,69-8,00 (m, 4H), 7,37-7,48 (m, 3H), 5,62-5,66 (m, 1H), 3,94-4,08 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 2H), 1,61-1,79 (m, 3H).

[00690] **Etapa 10:** 4-(2-naftilmetil)-2-piridazin-4-il-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiofeno-3-carbonitrilo (Compuesto **88**)

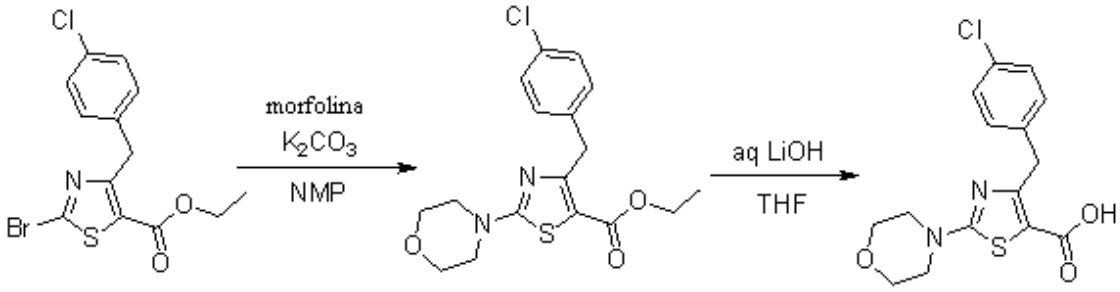
[00691] Se disolvió 4-(2-Naftilmetil)-2-piridazin-4-il-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo (0,03178 g, 0,06641 mmol) en metanol (3,00 mL, 74,0 mmol). se añadió HCl en agua (12 M, 3,00 mL, 36,0 mmol). La solución se calentó a 50°C durante 60 min luego se enfrió a rt. La mezcla se evaporó al vacío para eliminar la mayor parte de metanol. Al residuo se añadieron 30 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con 40 mL de acetato de etilo dos veces. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con 20 mL de agua luego se concentró al vacío. El sólido

cristalino resultante se recolectó por filtración para proporcionar un producto puro (0,0158 g, rendimiento 60,3%). LCMS: (AA) ES+ 395. ^{1}H RMN (300MHz, *d4*-metanol) δ: 9,60 (s, 1H), 9,27-9,29 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 4H), 7,37-7,47 (m, 3H), 3,30 (s, 2H).

[00692] El compuesto de la siguiente tabla se preparó a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 27:

89	LCMS: (FA) ES+ 379, 381.

[00693] Ejemplo 28: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxílico (Compuesto 91)



[00694] Etapa 1, Preparación de 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo.

[00695] A una solución de 2-bromo-4-(4-clorobencil)tiazol-5-carboxilato de etilo (4,19 g, 11,6 mmol, preparado como se describió en el Ejemplo 10) en N-metilpirrolidinona (12,2 mL) se añadió carbonato de potasio (3,21 g, 23,2 mmol) y morfolina (1,52 mL, 17,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 130 grados durante 90 minutos. La reacción se enfrió y los productos

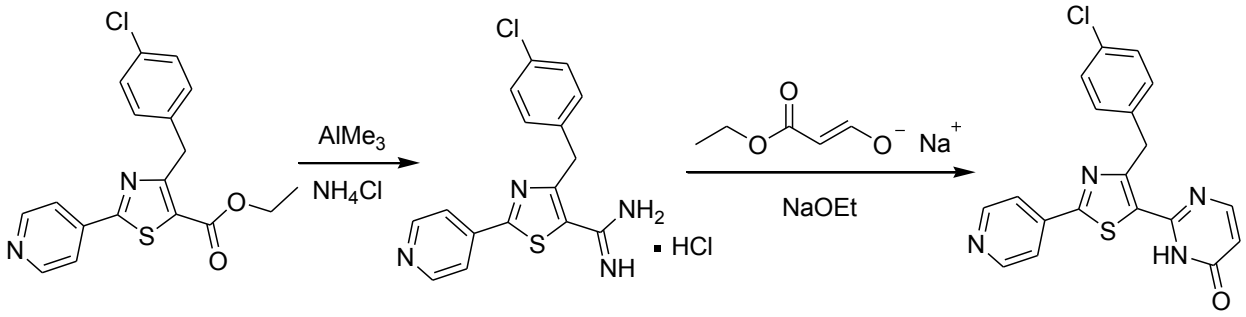
volátiles se extrajeron por concentración a 65 grados bajo vacío con bomba de aceite. El residuo se tomó en DCM (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las fases DCM combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 0/100→35/65) para dar 3,44 g del compuesto del título como un sólido blanco. (80 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 367. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,32–7,27 (m, 2H), 7,24–7,20 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,80–3,76 (m, 4H), 3,53–3,48 (m, 4H), 1,32 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00696] Etapa 2, Preparación de ácido 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxílico. (Compuesto 91)

[00697] A una solución de 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo (3,44 g, 9,38 mmol) en THF (53 mL) se añadió agua (26 mL) y LiOH 1 N (28,2 mL, 28,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 grados durante la noche. La reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→20/80). La recristalización en acetato de etilo/hexanos dio 1,3 g del compuesto del título como un sólido blanco. (41 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 339.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,74 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H).

[00698] Ejemplo 29: Síntesis de 2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 92)



[00699] Etapa 1, Preparación de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboximidamida

[00700] A una suspensión de cloruro de amonio (2,25 g, 42,1 mmol) en tolueno (21,0 mL) en un baño de hielo se añadió trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (21,1 mL, 42,2 mmol) gota a gota (desarrollo de gas). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, durante el tiempo en que se disolvieron los sólidos. Se añadió 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo (4,11 g, 11,4 mmol) en una porción y la solución resultante se calentó lentamente a 110 °C durante 1 hora, luego se mantuvo a 110 °C durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una suspensión de gel de sílice (10 gramos) en cloroformo (100 mL) y se agitó 10 minutos. Se añadió metanol (20 mL) (se produce

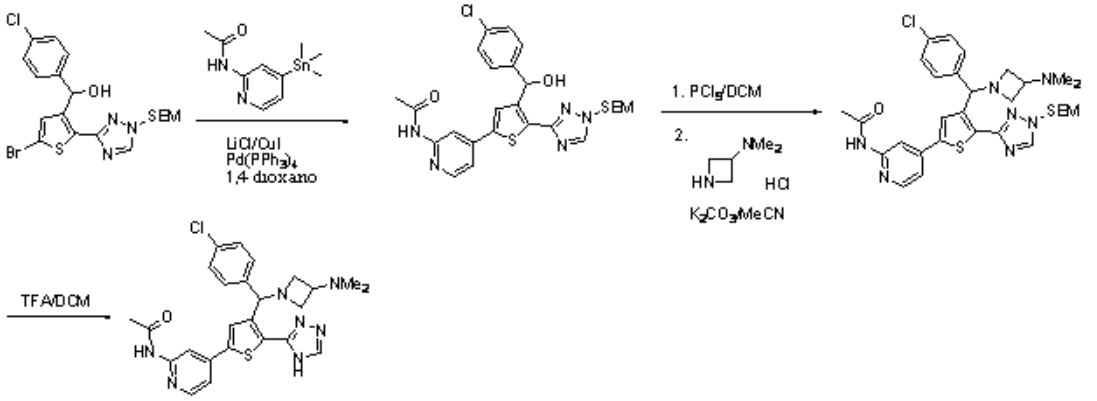
burbujeo), y la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice corto en un embudo de vidrio sinterizado, que eluye con 1:1 metanol/cloroformo para eliminar el producto. El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/cloroformo = 50/50) para dar 1,9 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro, que es la sal de HCl. (45% de rendimiento). (También se recuperaron 1,6 gramos (45%) de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carbonitrilo) LC/MS (FA) ES+ 329. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,73, (bs, 4H), 8,76-8,74 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 4,30 (s, 2H).

[00701] Etapa 2, Preparación de 2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 92)

[00702] A una solución de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboximidamida (188 mg, 0,515 mmol) en etanol (8,0 mL) se añadió 21% de etóxido de sodio en etanol (0,192 mL, 0,515 mmol) y etenolato de 2-etoxicarbonil sódico (284 mg, 2,06 mmol) (preparado como en J. Med. Chem., (2001), 44(17), 2695-2700), y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y concentró. El residuo se suspendió en DCM (15 mL) y agua (15 mL) durante 20 minutos. Los sólidos se filtraron, se secaron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM = 0/100→15/85) para dar el producto. La HPLC proporcionó 23 mg del compuesto del título como un

sólido amarillo. (12 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 381. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,72-8,60 (m, 2H), 8,41 (d, 1 H, J = 5,7 Hz), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,80 (s, 2H).

[00703] Ejemplo 30: Síntesis de N-{4-[4-{(4-clorofenil)[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 181)



[00704] Etapa 1: Preparación de N-{4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida

[00705] Una mezcla de [5-bromo-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-tienil](4-clorofenil)metanol (3,07 g, 5,52 mmol)) (sintetizado de manera análoga a la que se describe en Ejemplo 2), N-[4-(trimetilstannil)piridin-2-il]acetamida (1,81 g, 6,07 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (319 mg, 0,28 mmol), yoduro de cobre (315 mg, 1,65 mmol) y cloruro de litio (702 mg, 16,5 mmol) en 1,4-dioxano

(25,0 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró con celite. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, eluyente con metanol en diclorometano, 0–5% de gradiente) para proporcionar un sólido amarillo (2,48 g, 80%). LCMS: (AA) ES+ 556, 558; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,48 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33–7,24 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 1,2, 5,6 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,05 (br s, 1 H), 5,51 (s, 2H), 3,66 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,94 (t, J = 8,4 Hz, 2H), −0,01 (s, 9H).

[00706] Etapa 2: Preparación de N–{4–[4–{(4–clorofenil)[3–(dimetilamino)azetidin–1–il]metil}–5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]piridin–2–il}acetamida

[00707] A una solución de N–{4–[4–[(4–clorofenil)(hidroxi)metil]–5–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]piridin–2–il}acetamida (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (2,00 mL) se añadió pentacloruro de fósforo (112 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y luego se añadió agua (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces.Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío para dar un intermediario como un sólido amarillo. Este intermediario se disolvió en acetonitrilo (1,66 mL) y c se añadieron

carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) y clorhidrato de 1-azetidin-3-il-dimetilamina (130 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de vidrio. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con metanol en diclorometano, gradiente 0-10%) para proporcionar a producto sólido (103 mg, 52,3%). LCMS: (AA) ES+ 638, 640; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m 3H), 5,61 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 0,99 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 2H), 0,02 (s, 9H).

[00708] Etapa 3: Preparación de N-{4-[4-{(4-clorofenil)[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 181)

[00709] Se disolvió N-{4-[4-{(4-clorofenil)[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (60 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (1,19 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,30 mL, 3,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se distribuyó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc

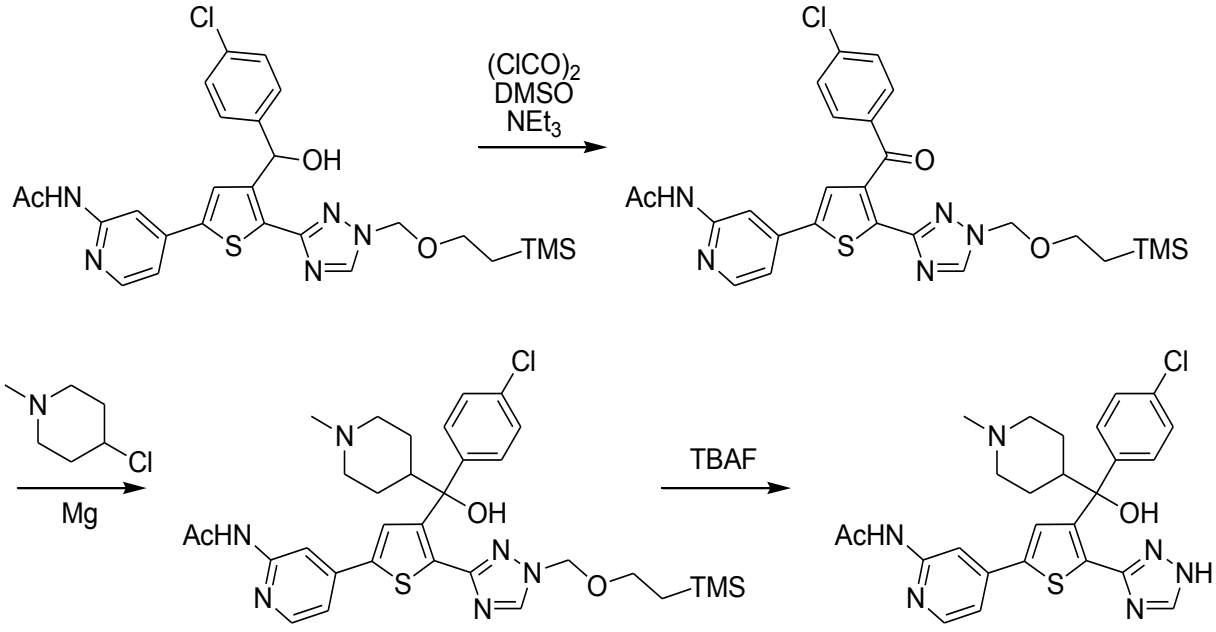
dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, elución con metanol en diclorometano, gradiente de 0–20%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34,2 mg, 71,6%). LCMS: (AA) ES+ 508, 510; 1H RMN (400 MHz, *d*$_4$-metanol): 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,45–3,36 (m, 2H), 3,00–2,83 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).

[00710] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 30:

129	LCMS: (AA) ES+ 494, 496.
144	LCMS: (AA) ES+ 508, 510.
157	LCMS: (AA) ES+ 576, 578.
160	LCMS: (AA) ES+ 508, 510.
170	LCMS: (AA) ES+ 494, 496.
172	LCMS: (AA) ES+ 479.
189	LCMS: (AA) ES+ 450, 452.
211	LCMS: (AA) ES+ 451, 453.
218	LCMS: (AA) ES+ 519, 521.
222	LCMS: (AA) ES+ 522, 524.
223	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.
226	LCMS: (AA) ES+ 469, 471.
227	LCMS: (AA) ES+ 463, 465.
230	LCMS: (AA) ES+ 479, 481.
244	LCMS: (FA) ES+ 467, 469.

245	LCMS: (AA) ES+ 536, 538.
250	LCMS: (AA) ES+ 408, 410.
269	LCMS: (AA) ES+ 509, 511.
274	LCMS: (AA) ES+ 494, 496.
277	LCMS: (AA) ES+ 494, 496.

[00711] **Ejemplo 31: Síntesis de N-(4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil}piridin-2-il)acetamida (Compuesto 237)**



[00712] **Etapa1**: Una solución de cloruro de oxalilo (63,1 uL, 0,746 mmol) en cloruro de metileno (1,50 mL, 23,4 mmol) se enfrió a −78 °C. A esta solución se añadió dimetilsulfóxido (65,1 uL, 0,918 mmol) en cloruro de metileno (1,00 mL) gota a gota. La reacción se agitó durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió una solución de N-{4-[4-[(4-

clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (319 mg, 0,574 mmol) en cloruro de metileno (1,50 mL) gota a gota. En 1 hr, se añadió gota a gota trietilamina (0,400 mL, 2,87 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se calentó a rt. En 1 hr, la solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2(x2). Las fases orgánica combinada se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$(aq), se secaron y concentraron para proporcionar N-{4-[4-(4-clorobenzoil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1, 2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida como un sólido amarillo (325 mg, cuantitativa). LCMS: (AA) 554, 556; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 – 8,47 (s, 1H), 8,32 – 8,24 (m, 1H), 8,11 – 8,03 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (s, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 5,37 – 5,32 (s, 2H), 3,53 – 3,40 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,27 – 2,19 (s, 3H), 0,94 – 0,80 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,02 – -0,04 (s, 9H).

[00713] **Etapa2**: Un balón de 25 mL cargado con virutas de magnesio (23,0 mg, 0,947 mmol) se secó a la llama. Al balón se añadió tetrahidrofurano (1,00 mL) y una gota de 1,2-dibromoetano. La mezcla se calentó a 45 °C durante 10 min y se enfrió a rt. A la mezcla se añadió 4-cloro-N-metilpiperidina (126 mg, 0,947 mmol). La reacción se agitó a 35 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 hrs. La mezcla se tornó turbia, y las virutas de magnesio finalmente desaparecieron, a medida que la reacción progresó. A una solución de N-{4-[4-(4-

clorobenzoil)-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (113 mg, 0,204 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 mL) se añadió gota a gota la solución de reactivo de Grignard pre-preparada a 0 °C. En 3 horas, la reacción se calentó a rt. En otras 3 horas, la reacción se inactivó con agua y se distribuyó entre solución saturada de $NaHCO_3$(aq) y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc(x2). La fase orgánica combinada se secó y concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (gradiente de elución, 1-20% de MeOH) proporcionó N-(4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil}piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (59,0 mg, 44,3% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 653, 655; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 – 8,66 (s, 1H), 8,60 – 8,49 (s, 1H), 8,31 – 8,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,08 (m, 2H), 7,66 – 7,60 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,17 – 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,45 – 5,38 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,44 (s, 3H), 3,02 – 2,90 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,90 – 2,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 4H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,58 (qd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,16 – 1,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,02 – -0,04 (s, 9H).

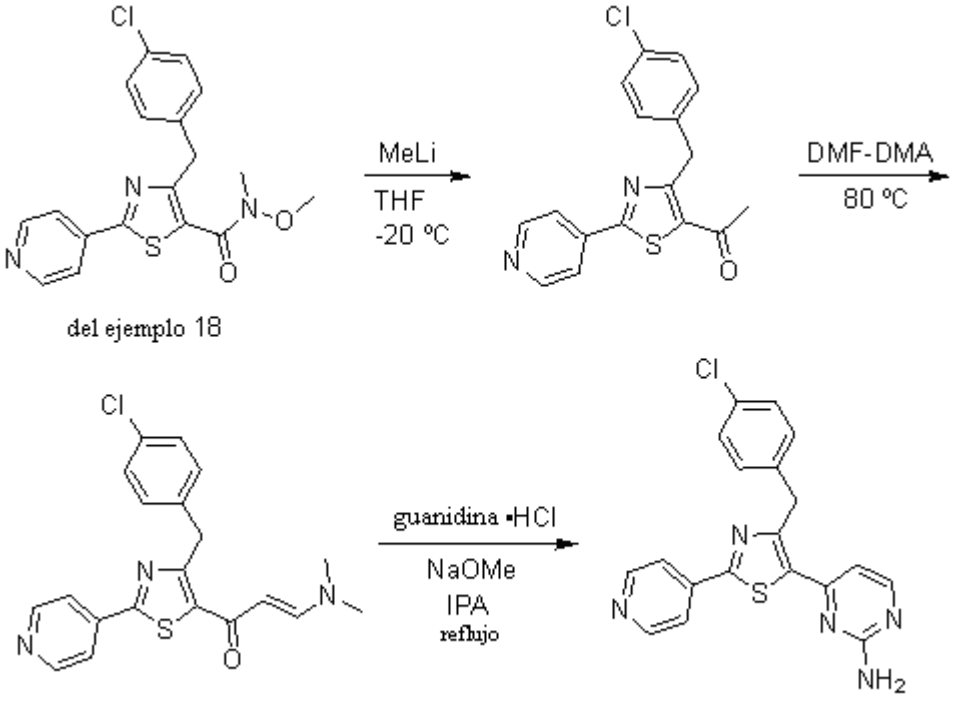
[00714] **Etapa3:** Un tubo de microonda de 5 mL se cargó con N-(4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil}piridin-2-il)acetamida (10,0 mg, 0,0153 mmol) y

tetrahidrofurano (0,500 mL, 6,16 mmol). A la solución se añadió 1,00 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (61,2 uL). El tubo se selló y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió a rt y se distribuyó entre solución saturada de $NaHCO_3$(aq) y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc(x2). La fase orgánica combinada se secó y concentró. La purificación en HPLC (fase inversa, AA) proporcionó N-(4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil}piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco. (2,0mg, 25% de rendimiento) LCMS (AA) ES+ 523, 525; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 – 8,42 (s, 1H), 8,41 – 8,36 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 – 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,91 – 2,76 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,26 – 2,15 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (s, 1H), 1,47 – 1,35 (dd, *J* = 15,0, 7,4 Hz, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 2H).

[00715] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 31:

145	LCMS: (AA) ES+ 511, 513
225	LCMS: (AA) ES+ 493, 495.
273	LCMS: (AA) ES+ 508, 510.

[00716] Ejemplo 32: Síntesis de 4-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 150)



[00717] Etapa 1, Preparación de 1-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etanona

[00718] A una solución de 4-(4-clorobencil)-N-metoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboxamida (1,79 g, 4,79 mmol) en THF (97 mL) at -20 °C se añadió una solución de MeLi 1,60 M en éter (4,19 mL, 6,70 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a -20 °C. Una porción adicional de solución de MeLi 1,60 M en éter (0,838 mL, 1,34 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 30 minutos más a -20 °C. La reacción se inactivó por la adición de cloruro de amonio saturado (25 mL) seguido por agua (35 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

sílice (EA/DCM = 0/100→80/20) para dar 1,27 g (81 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC/MS (FA) ES+ 329, 331. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,75–8,73 (m, 2H), 7,83–7,81 (m, 2H), 7,34–7,31 (m, 2H). 7,26–7,23 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

[00719] Etapa 2, Preparación de (E)–1–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)–3–(dimetilamino)prop–2–en–1–ona

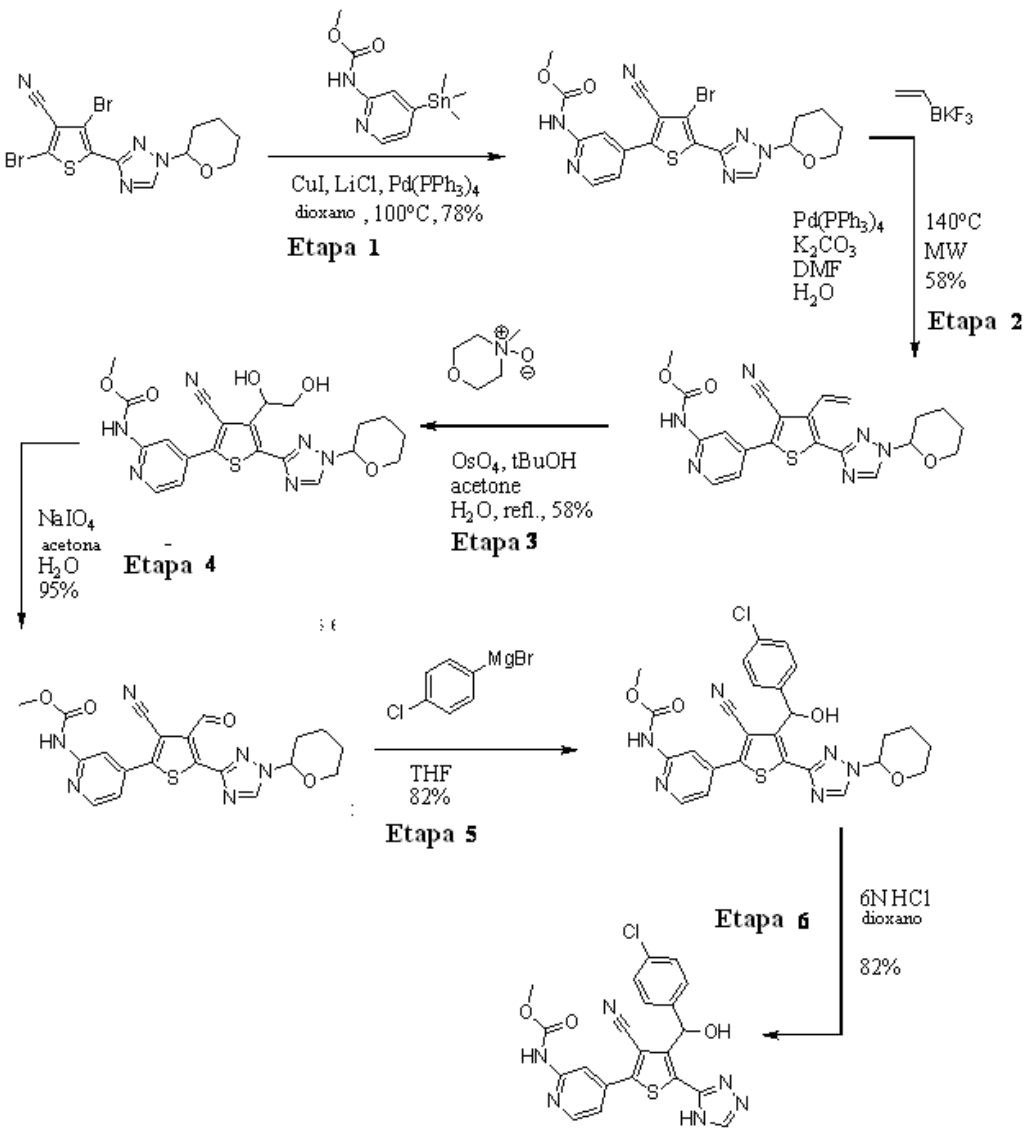
[00720] Una solución de 1–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)etanona (370 mg, 1,12 mmol) en 1,1–dimetoxi–N,N–dimetilmetanamina (10,0 mL, 75,3 mmol) se calentó a 80 grados durante 6 horas. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/DCM = 0/100→100/0) para dar 389 mg (90 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS (FA) ES+ 384, 386. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,70–8,68 (m, 2H), 7,81–7,75 (m, 3H), 7,36–7,33 (m, 2H), 7,26–7,24 (m, 2H), 5,41 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

[00721] Etapa 3, Preparación de 4–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)pirimidin–2–amina

[00722] A una solución de (E)–1–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)–3–(dimetilamino)prop–2–en–1–ona (93,0 mg, 0,242 mmol) en alcohol isopropílico (1,0 mL) se añadió clorhidrato de guanidina (34,7 mg, 0,363 mmol) y etóxido de sodio (65,4 mg, 1,21 mmol) y la mezcla resultante se calentó a

reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (10 mL) y agua (10 mL). Los sólidos no disueltos se filtraron. Este material se purificó por cromatografía inversa preparativa para dar 57 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 380, 382. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73-8,71 (m, 2H), 8,31 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 6,86 (bs, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,56 (s, 2H).

[00723] Ejemplo 33: Síntesis de {4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-ciano-5-(4H-1,2,4-triazol- 3-il)-2-tienil]piridin-2-il}carbamato de metilo (Compuesto 195)



[00724] **Etapa 1: (4-{4-bromo-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo**

[00725] Una mezcla de 2,4-dibromo-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo (1,27 g, 3,05 mmol), [4-(trimetilestannil)piridin-2-il]carbamato de metilo (0,960 g, 3,05 mmol), cloruro de litio (0,388 g, 9,14 mmol),

yoduro de cobre (0,174 g, 0,914 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)platino (0) (0,190 g, 0,152 mmol) en 1,4-dioxanos anhidro (45 mL) se desgasificó por la evacuación al vacío y relleno con N_2 4 veces, luego se calentó a 100°C bajo N_2 durante 8 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con dioxano. El sólido se suspendió en 20% de MeOH en DCM (300 mL), y se lavó con agua (2X). La suspensión orgánica se concentró en un evaporador a rotatorio para dar un residuo sólido. El residuo se agitó en DMF/DCM (10 mL / 10 mL) a temperatura ambiente durante 20 min, se filtró y se lavó con DCM para dar un producto sólido (1,16 g, rendimiento 77,8%). LC/MS: (FA) ES+ 489, 491. ^{1}H RMN (400MHz, *d*$_4$-MeOH /*d*-cloroformo) δ8,26-8,35 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 1,97-2,14 (m, 3H), 1,58-1,68 (m, 3H).

[00726] Etapa 2: (4-{3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-4-vinil-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo

[00727] Una mezcla de (4-{4-bromo-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo (1,14 g, 2,33 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (0,624 g, 4,66 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)platino (0) (0,145 g, 0,116 mmol) y carbonato de potasio (0,967 g, 7,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (14,0 mL) y agua (5,0 mL) en un vial de microondas se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 140°C en un microondas durante 15 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con agua luego

salmuera, se secó con Na_2SO_4, filtró, y se evaporó en rotavap para dar el producto bruto. La purificación en una columna de gel de sílice usando MeOH/DCM (0/100 a 5/95) proporcionó el producto deseado (1,16 g, con PF3 y O=PF3 contaminado) con Rf en TLC (MeOH/DCM 5/95) de 0,4, y producto de-carbamida (0,627 g, rendimiento 58%). LC/MS: (FA) ES+ 437. ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 6,28-6,33 (m, 1H), 5,66-5,69 (m, 1H), 5,51-5,54 (m, 1H), 4,09-4,12 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 3H), 1,68-1,77 (m, 3H).

[00728] Etapa 3: (4-{3-ciano-4-(1,2-dihidroxietil)-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo

[00729] A la suspensión de (4-{3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-4-vinil-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo (0,625 g, 1,34 mmol) en alcohol ter-butílico (3,0 mL) y acetona (30 mL) se añadió N-metilmorfolina N-óxido (0,315 g, 2,69 mmol), seguido por agua (1,0 mL) luego 0,157 M de tetraóxido de osmio en agua (0,257 mL, 0,0404 mmol). La suspensión amarilla pálida se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. N-metilmorfolina N-óxido (0,315 g, 2,69 mmol) se añadió y la suspensión se agitó durante 3 más horas, luego se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se sometió a evaporación con rotavapor y se destiló azeotrópicamente con MeOH para dar un residuo bruto sólido. El sólido bruto se disolvió parcialmente en DCM-

MeOH, recubrió en gel de sílice, se evaporó en rotavapor y cromatografió en una columna de gel de sílice usando una elución de MeOH/DCM (0/100 a 5/95) para proporcionar a producto sólido (0,365 g, rendimiento 57,6%). LC/MS: (FA) ES+ 471; ES-469. ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo/*d4*-metanol) δ 8,35 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,47-5,49 (m, 1H), 5,31-5,33 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00-2,02 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 3H).

[00730] Etapa 4: (4-{3-ciano-4-formil-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol- 3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo

[00731] Se disolvió (4-{3-ciano-4-(1,2-dihidroxietil)-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo (0,362 g, 0,769 mmol) en acetona (40 mL) y agua (10 mL). Se añadió metaperyodato de sodio (0,494 g, 2,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió metaperyodato de sodio (0,329 g, 1,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla se concentró en rotavapor. El residuo se trituró con agua, se filtró y lavó por completo con agua, luego se secó en un liofilizador para dar un producto sólido seco (0,320 g, rendimiento 94,8%). LC/MS: (FA) ES+ 439. ^{1}H RMN (400MHz, *d6*-dmso) δ10,67 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,69-5,73 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 1H), 1,93-2,12 (m, 3H), 1,58-1,71 (m, 3H).

[00732] Etapa 5: (4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro- 2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo

[00733] A una suspensión de (4-{3-ciano-4-formil-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo (0,1077 g, 0,2456 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6,0 mL) se enfrió con baño de hielo se añadió lentamente 1,0 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter(2,50 mL, 2,50 mmol). La solución transparente resultante se agitó con enfriamiento durante 30 min, luego la mezcla se inactivó con metanol (0,5 mL), luego con ácido acético (148 mg, 2,46 mmol) . La mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se evaporó por rotavapor para dar el producto bruto, que se cromatografió en una columna de gel de sílice usando MeOH/DCM (0/100 a 3/97) para proporcionar un producto sólido (0,116 g, rendimiento 82%). LC/MS: (FA) ES+ 551; ES- 549, . ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo/*d4*-metanol) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,41-5,46 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,97-2,00 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, br, 3H).

[00734] Etapa 6: {4-[4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-ciano-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}carbamato de metilo

[00735] A una suspensión de (4-{4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-

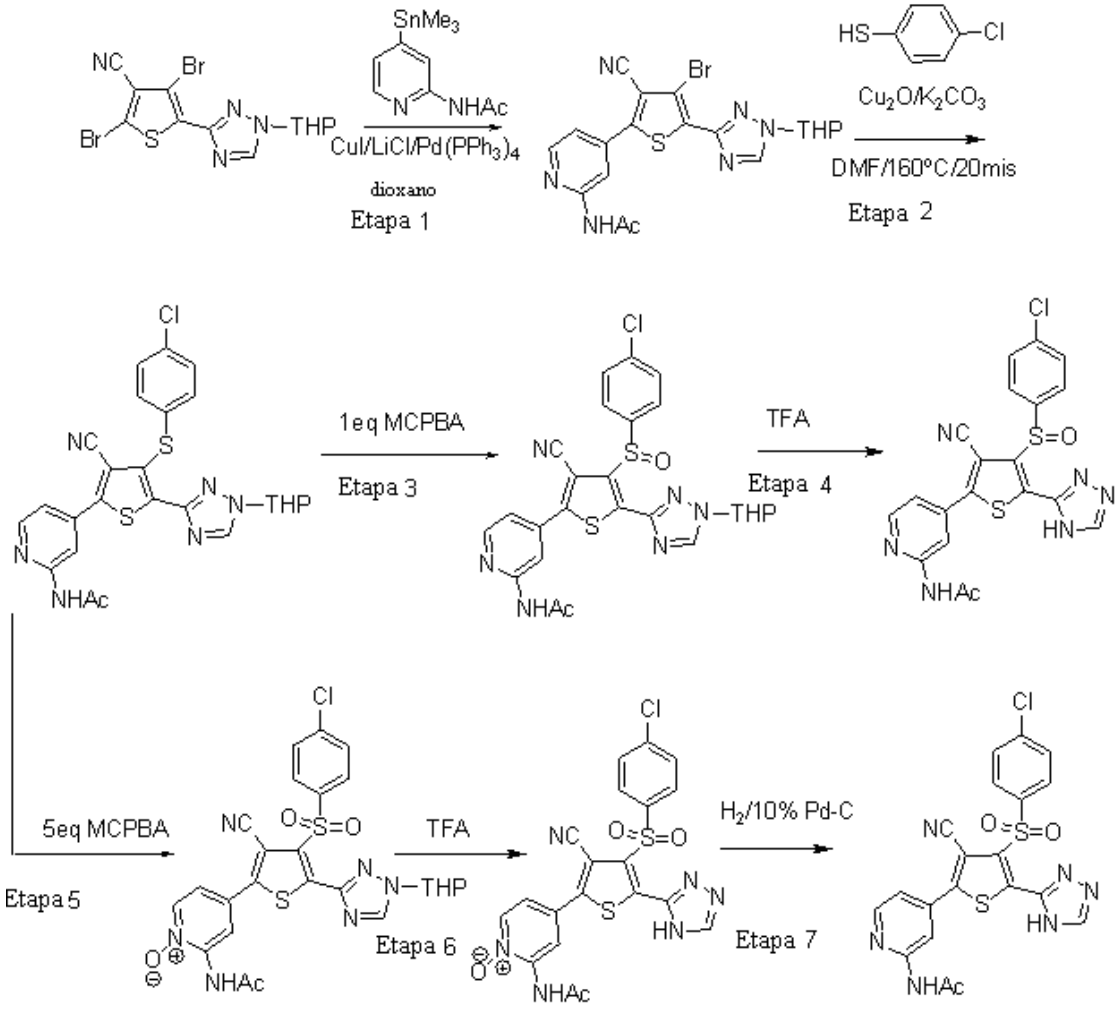
piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)carbamato de metilo (0,0450 g, 0,0817 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL, 51 mmol) y enfriada en un baño de hielo se añadió ácido clorhídrico 6,0 M en agua (4,0 mL, 24 mmol). La solución resultante se llevó a temperatura ambiente. Se añadió hexano (5,0 mL) y la mezcla bifásica se agitó durante 4 horas. El hexano se separó y la fase acuosa se lavó con hexano dos veces. La fase acuosa se concentró en un rotavapor a ~ la mitad de volumen, se diluyó con hielo y agua, se alcalinizó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ a pH ~ 7,5, se extrajo con EtOAc (4 x). Las soluciones de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, secaron Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron por rotavapor para dar un sólido bruto. El sólido bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice usando MeOH/DCM (0/100 a 5/95) para proporcionar un producto sólido (33 mg, rendimiento 82 %). LC/MS: (FA) ES+ 467, 469. ^{1}H RMN (400MHz, *d6*-dmso) δ 10,50 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,59 (s, br, 1H), 3,69 (s, 3H).

[00736] Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 33:

153	LCMS: (AA) ES+ 468.
165	LCMS: (AA) ES+ 451, 453.

[00737] Ejemplo 34: Síntesis de N-{4-[4-[(4-clorofenil)sulfinil]-3-ciano-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 131) y N-

{4-[4-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-ciano-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (Compuesto 140)



[00738] Etapa 1: N-(4-{4-bromo-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)acetamida

[00739] Una mezcla de 2,4-dibromo-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofeno-3-carbonitrilo (1,3809 g, 3,3027 mmol), [B] N-[4-

(trimetilstannil)-piridin-2-il]acetamida (987,38 mg, 3,3028 mmol), yoduro de cobre (188,70 mg, 0,99082 mmol), cloruro de litio (420,04 mg, 9,9082 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (190,82 mg, 0,16514 mmol) en 1,4-Dioxano seco (20,0 mL) se sometió a sonicación bajo N_2 durante 2 min, luego se calentó en un vial tapado a 130°C en máquina de microondas durante 20 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice. El eluyente fue 40-100% de acetato de etilo en hexano, proporcionando un producto sólido (0,8802g, rendimiento 56,3%) LCMS: (AA) ES+ 473, 475. 1H RMN (300MHz, CDCl3) **δ:** 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,55-5,60 (dd, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 3H).

[00740] **Etapa 2:** N-(4-{4-[(4-clorofenil)sulfanil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)acetamida

[00741] N-(4-{4-bromo-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)acetamida (0,2601 g, 0,5495 mmol), óxido de cobre (I) e (0,1572 g, 1,099 mmol), 4-clorobencenotiol (0,3179 g, 2,198 mmol) y carbonato de potasio (0,2278 g, 1,648 mmol) se añadieron a un vial de microondas seguido por DMF (15,00 mL). La reacción se irradió at 150 °C durante 15 min. El sólido se filtró y se lavó con DCM. La solución se diluyó con 80 ml agua, y se extrajo con 100 ml DCM durante dos veces. La fase

orgánica se concentró, y se purificó por columna. El eluyente fue 50-100% acetato de etilo en hexano para producir a producto sólido (0,224 g, rendimiento 76,0%) LCMS: (AA) ES+ 537, 539. 1H RMN (300MHz, CDCl3) **δ:** 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,50-5,55 (dd, 1H), 4,02-4,08 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 3H).

[00742] **Etapa 3:** N-(4-(4-(4-clorofenilsulfinil)-3-ciano-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)piridin-2-il)acetamida

[00743] N-(4-{4-[(4-clorofenil)sulfanil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)acetamida (0,0575 g, 0,107 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5,00 mL), seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (0,0194 g, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró, y se purificó por cromatografía en columna. El eluyente fue 50-100% de acetato de etilo en hexano para producir un producto sólido (0,0324g, 54,7%) LCMS: (AA) ES+ 553, 555. 1H RMN (300MHz, CDCl3) **δ:** 8,47 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,06 (dd, 2H), 7,46 (dd, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,53-5,59 (dd, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 3H).

[00744] **Etapa 4:** N-{4-[4-[(4-clorofenil)sulfinil]-3-ciano-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-tienil]piridin-2-il}acetamida (Compuesto **131**)

[00745] N-(4-(4-(4-clorofenilsulfinil)-3-ciano-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)piridin-2-il)acetamida (0,0315 g, 0,0570 mmol) se disolvió en TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y el solvente se evaporó. Se añadieron 10 ml de DCM para redisolver el material seguido por la adición de trietilamina (1 mL). El solvente se evaporó off, y la mezcla se purificó por columna en gel de sílice. El eluyente fue 0-6% de metanol en hexano para producir un producto sólido (0,0112g, rendimiento 41,9%) LCMS: (AA) ES+ 469, 471. 1H RMN (300MHz, MeOD) **δ:** 8,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 2,25 (s, 3H).

[00746] **Etapa 5:** N-(4-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}-1-oxidopiridin-2-il)acetamida

[00747] N-(4-{4-[(4-clorofenil)sulfanil]-3-ciano-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-2-tienil}piridin-2-il)acetamida (0,0698 g, 0,130 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (6,00 mL) seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (0,08971 g, 0,5199 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna. El

eluyente fue 0–7% de metanol en acetato de etilo para producir a producto sólido (0,0654 g, rendimiento 86,0%) LCMS: (AA) ES+ 585, 587. 1H RMN (300MHz, CDCl3) **δ:** 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 5,50–5,57 (dd, 1H), 4,03–4,10 (m, 1H), 3,70–3,78 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10–2,18 (m, 1H), 2,00–2,07 (m, 2H), 1,69–1,80 (m, 3H).

[00748] **Etapa 6:** N–{4–[4–[(4–clorofenil)sulfonil]–3–ciano–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]–1–oxidopiridin–2–il}acetamida

[00749] N–(4–{4–[(4–clorofenil)sulfonil]–3–ciano–5–[1–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–1H–1,2,4–triazol–3–il]–2–tienil}–1–oxidopiridin–2–il)acetamida (0,0742 g, 0,127 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (4,00 mL, 51,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para producir a producto sólido (0,0421 g, rendimiento 66,3%) LCMS: (AA) ES+ 501, 503. 1H RMN (300MHz, MeOD) **δ:** 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

[00750] **Etapa 7:** N–{4–[4–[(4–clorofenil)sulfonil]–3–ciano–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]piridin–2–il}acetamida (Compuesto **140**)

[00751] N–{4–[4–[(4–clorofenil)sulfonil]–3–ciano–5–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–2–tienil]–1–oxidopiridin–2–il}acetamida (0,0229 g, 0,0457 mmol) se disolvió en metanol (3,00 mL), seguido por la adición de 10% Pd–C (5 mg). El balón se cargó con hidrógeno a 40

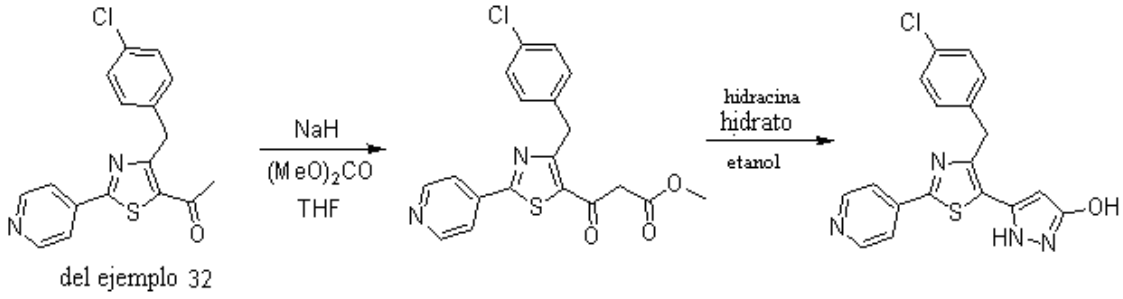
psi, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, y el residuo se concentró seguido por purificación by cromatografía en columna. El eluyente fue 0–8% de metanol en acetato de etilo para producir a producto sólido (0,0142 g, rendimiento 64,0%). LCMS: (AA) ES+ 485, 487. 1H RMN (300MHz, MeOD) **δ:** 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 2,20 (s, 3H).

[00752] El compuesto de la siguiente tabla se preparó a partir de los materiales iniciales apropiados con un método análogo al del Ejemplo 34:

166	LCMS: (AA) ES+ 454

[00753]

[00754] Ejemplo 35: Síntesis de 5–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)–1H–pirazol–3–ol (Compuesto 178)



[00755] Etapa 1, Preparación de 3–(4–(4–clorobencil)–2–(piridin–4–il)tiazol–5–il)–3–oxopropanoato de etilo

[00756] A un matraz que contiene 60% de NaH en aceite mineral (213 mg, 5,32 mmol) bajo nitrógeno se añadió THF (31,7 mL) y dimetil éster del ácido

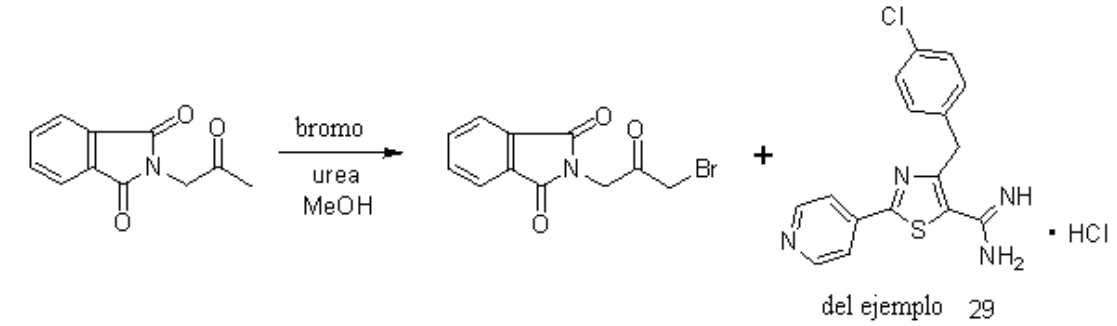
carbónico (0,448 mL, 5,32 mmol). La mezcla se calentó a 60 grados y luego se añadió una solución de 1-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etanona (875 mg, 2,66 mmol) en THF (12,7 mL). La mezcla se calentó a 60 grados durante 1 hora. La reacción se enfrió y se inactivó con metanol (5 mL), luego NH_4Cl saturado (10 mL). Los solventes orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo acuoso se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/DCM = 0/100→40/60) para dar 253 mg (25 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. LC/MS (FA) ES+ 387, 389. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,76-8,74 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

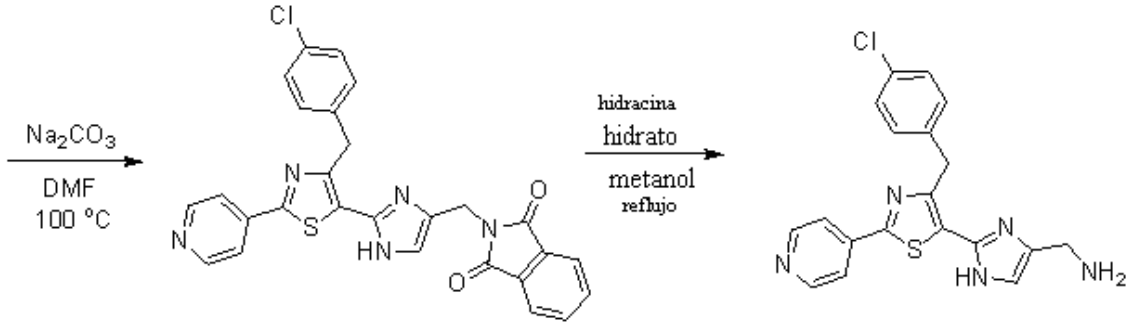
[00757] Etapa 2, Preparación de 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-ol

[00758] A una solución de 3-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-3-oxopropanoato de etilo (253 mg, 0,631 mmol) en etanol (16 mL) se añadió hidrato de hidracina (0,123 mL, 2,52 mmol) y la solución resultante se calentó a 80 grados durante 3 horas. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→10/90) para dar 118 mg de el producto. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 63 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (FA)

ES+ 369, 371. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,44 (bs, 1H), 8,68 (bs, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,34 (s, 2H).

[00759] Ejemplo 36: Síntesis de (2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)metanamina (Compuesto 255)





[00760] Etapa 1, Preparación de 2-(3-bromo-2-oxopropil)isoindoline-1,3-diona

[00761] A una solución de ftalimidoacetona (4,04 g, 19,9 mmol) en metanol (100 mL) se añadió urea (1,19 g, 19,9 mmol) y bromo (3,18 g, 19,9 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se tomó en DCM (150 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía en gel de sílice (EA/hexanos = 0/100→50/50) para dar 159 mg (3% de rendimiento) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90–7,86 (m, 2H), 7,79–7,73 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

[00762] Etapa 2, Preparación de 2-((2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)metil)isoindoline-1,3-diona

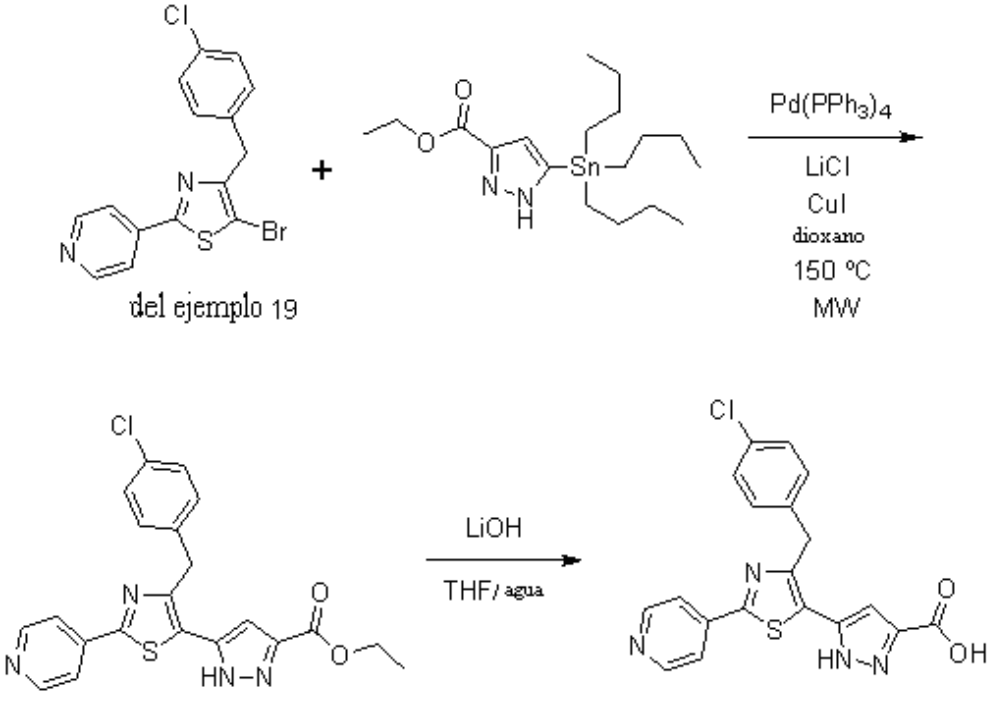
[00763] A una mezcla de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboximidamida (112 mg, 0,306 mmol) en DMF (2,96 mL) se añadió carbonato de sodio (162 mg, 1,53 mmol) y 2-(3-bromo-2-oxopropil)isoindoline-1,3-diona (95,0 mg, 0,337 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 grados durante 4 horas. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo (30 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→10/90) para dar 47 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título. LC/MS (FA) ES+ 512. 514. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,67 (bs, 1H), 8,69–8,67 (m, 2H), 7,91–7,79 (m, 6H), 7,27–7,24 (m, 3H), 7,11–7,08 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,45 (s, 2H).

[00764] Etapa 3, Preparación de (2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)metanamina

[00765] A una solución de 2-((2-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)metil)isoindolino-1,3-diona (45 mg, 0,0879 mmol) en

metanol (2,0 mL) se añadió hidrato de hidracina (,0086 mL, 0,176 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→40/60) para dar 13 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título. LC/MS (FA) ES+ 382, 384. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 8,71-8,68 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,35 -7,29 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

[00766] Ejemplo 37: Síntesis de ácido 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 262)



[00767] Etapa 1, Preparación del 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

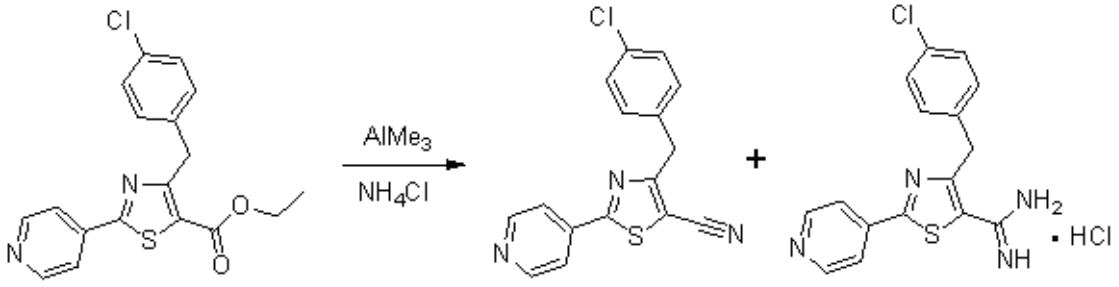
[00768] Una mezcla desgasificada con argón de 5-bromo-4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol (583 mg, 1,59 mmol), 5-(tributilstannil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (456 mg, 1,06 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61,4 mg, 0,0531 mmol), yoduro de cobre (60,7 mg, 0,319 mmol), y cloruro de litio (135 mg, 3,19 mmol) en dioxano (7,46 mL) se calentó en una microondas a 150 grados durante 30 minutos. La mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo (100 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/DCM = 0/100→100/0) para dar el producto bruto. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 55 mg (12% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 425, 427. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,71-8,69 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 1,31 (t, 1H, J = 7,2 Hz).

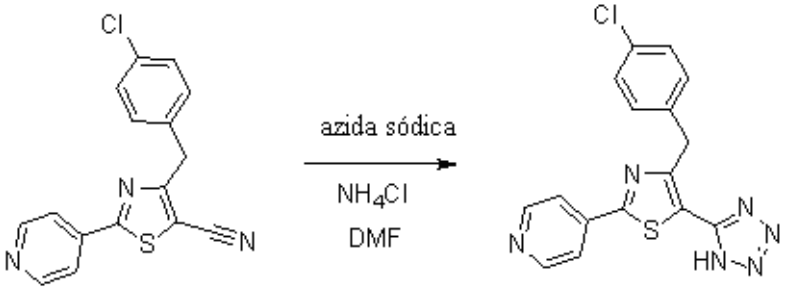
[00769] Etapa 2, Preparación de ácido 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

[00770] Una solución de 5-(4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (16,1 mg, 0,0379 mmol) en THF (0,50 mL) se trató con LiOH acuoso 1,0 M (0,0568 mL, 0568 mmol)

y la solución se agitó a 40 grados durante 3 días. La reacción luego se calentó a 65 grados durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y acidificó con HCl 1 N. La solución se extrajo con EA (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 1 mg (7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 397, 399.

[00771] Ejemplo 38: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (Compuesto 190)





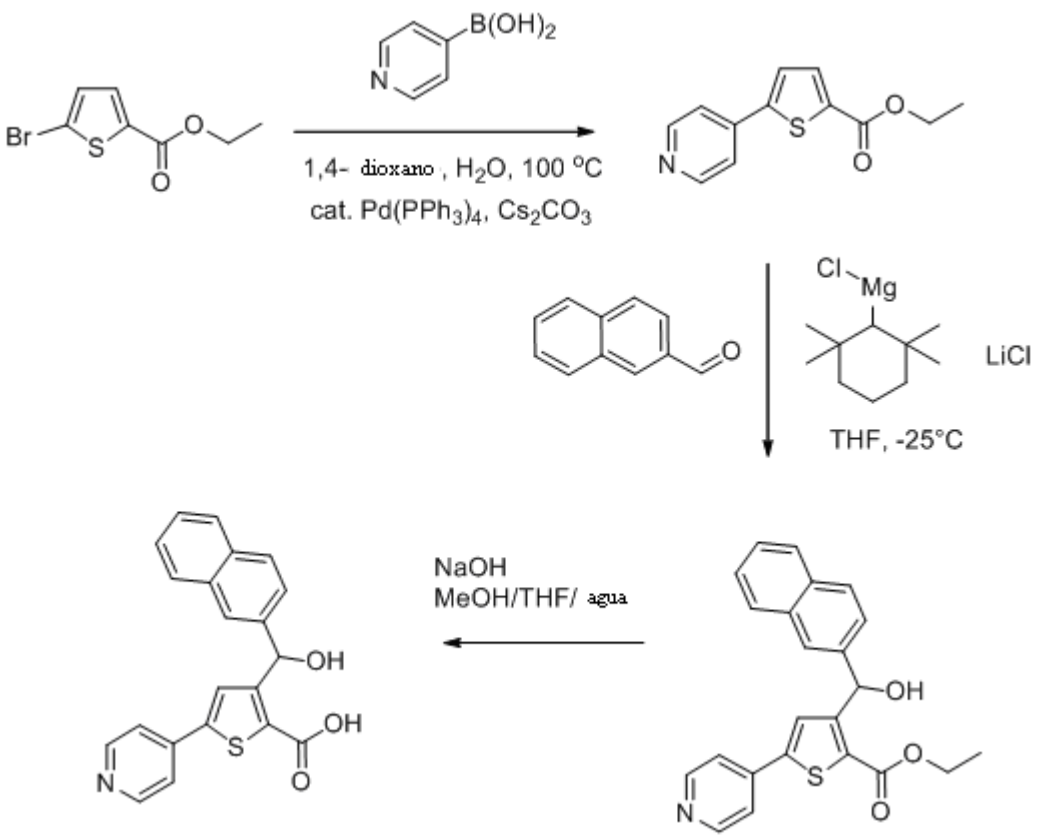
[00772] Etapa 1, Preparación de clorhidrato de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carboximidamida y 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carbonitrilo

[00773] A una suspensión de cloruro de amonio (2,25 g, 42,1 mmol) en tolueno (21,0 mL) en un baño de hielo se añadió trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (21,1 mL, 42,2 mmol) gota a gota (se observó desarrollo de gas). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, durante el tiempo en que los sólidos se disolvieron. Se añadió 4-(4-clorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo (4,11 g, 11,4 mmol) en una porción y la solución resultante se calentó lentamente a 110 °C durante 1 hora, luego se mantuvo a 110 °C durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una suspensión de gel de sílice (10 gramos) en cloroformo (100 mL) y se agitó 10 minutos. Se añadió metanol (20 mL) (se produjo burbujeo), y la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado, eluyendo con 1:1 metanol/cloroformo para extraer el producto. El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→50/0) para dar 1,6 gramos (45% de rendimiento) del nitrilo, que eluyó primero, y 1,9 g (45% de rendimiento) de la guanidina, que es la sal de HCl. Guanidina: LC/MS (FA) ES+ 329. 331. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,73, (bs, 4H), 8,76-8,74 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 4,30 (s, 2H). Nitrilo: LC/MS (FA) ES+ 312, 314. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,77-8,75 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 4,29 (s, 2H).

[00774] Etapa 2, Preparación de 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiazol

[00775] A una solución 4-(4-clorobencil)-2-(piridin-4-il)tiazol-5-carbonitrilo (167 mg, 0,536 mmol) en DMF (3,5 mL) se añadió azida sódica(104 mg, 1,61 mmol) y cloruro de amonio (86 mg, 1,61 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 grados durante la noche. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→10/90) para dar 9 mg (5% de rendimiento) del compuesto del título. LC/MS (FA) ES+ 355, 357. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,74-8,73 (m, 2H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,62 (s, 2H).

[00776] Ejemplo 39: Preparación de ácido 3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 205)



[00777] **Etapa 1:** 5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo

[00778] Una mezcla de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo (1,560 g, 6,65 mmol), ácido piridin-4-borónico (0,98 g, 7,98 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (768 mg, 0,665 mmol) y carbonato de cesio (6,50 g, 19,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (3,35 mL) se agitó y se calentó a 100° C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción fue anaranjada claro transparente con una pequeña cantidad de una segunda fase líquida en la parte inferior del balón. Se tomó una alícuota, se inactivó en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Una TLC en gel de sílice (1:1 DCM:hexano) indicó que todo el material inicial ha

sido consumido. Se observa un nuevo producto mayor con Rf ~0,4. La reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se inactivó en agua agitada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con salina, se secaron con sulfato de sodio, filtraron y se evaporaron para dejar el producto bruto como un sólido blancuzco. El producto bruto se disolvió en DCM mínimo luego se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente 100% de DCM a 50% de acetato de etilo) para proporcionar el producto 1,02 g (66% de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 234. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 – 8,60 (m, 2H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 4,37 – 4,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,35 – 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00779] **Etapa 2:** 3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo

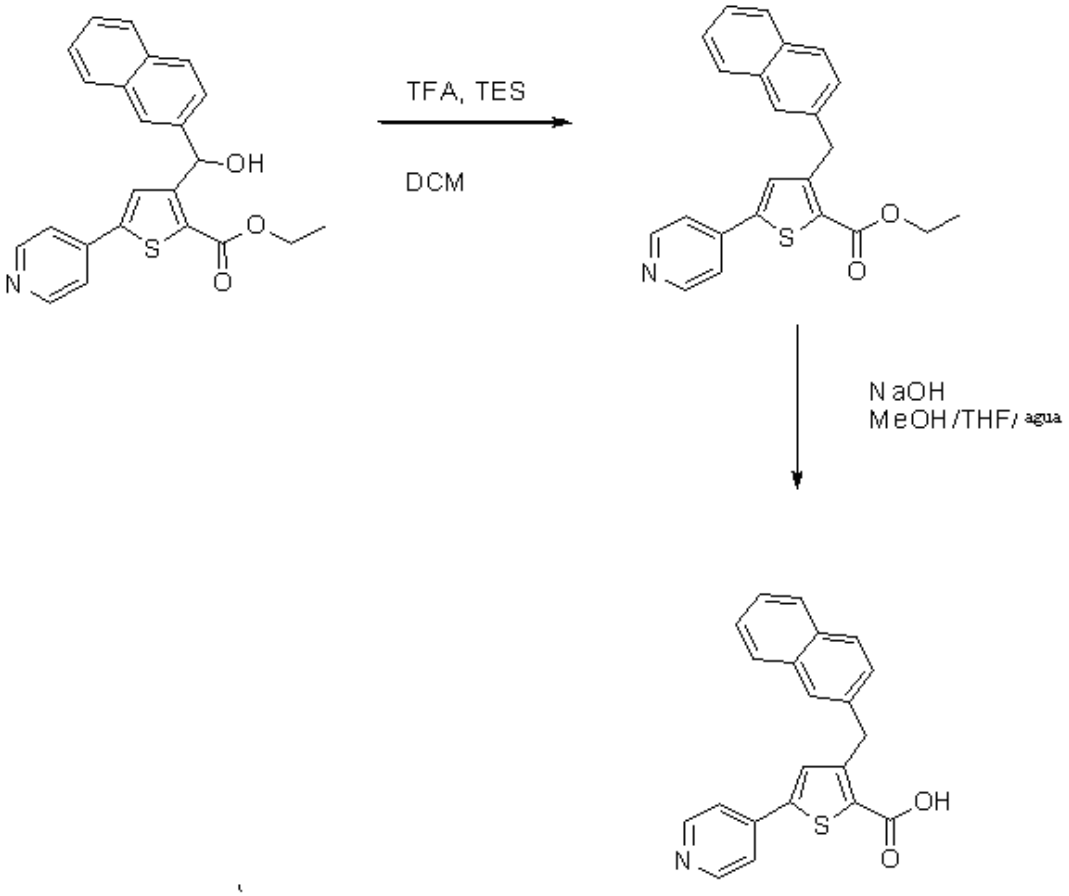
[00780] Un matraz lavado con nitrógeno, seco, equipado con barra agitadora y tabique separador se cargó con 2,2,6,6-cloruro de tetrametilpiperidinilmagnesio•cloruro de litio en tetrahidrofurano (1,0M, 1,21 mL, 1,21 mmol). El balón se enfrió a -25° C y una solución de 5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo (0,257 g, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) se añadió gota a gota con agitación. La solución anaranjada rojizo oscuro resultante se agitó a -25° C durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota 2-Naftaslencarboxaldehído (0,172 g, 1,10 mmol) (como una solución en 1,5 ml de THF) - la mezcla de reacción se volvió púrpura. La reacción se

agitó a −25° durante 5 minutos, luego el baño refrigerante se eliminó y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Una alícuota se extrajo la reacción y se inactivó en solución saturada de NH4Cl, luego se extrajo con acetato de etilo. Ua LCMS de este extracto indicó que todo el material de partida se ha consumido y que el pico mayor tenía masa correcta para el producto deseado. La reacción se inactivó por la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla amarillo-anaranjada resultante e transfirió a un embudo de separación y se diluyó adicionalmente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salina, se secaron y se evaporó para dejar el producto bruto como un aceite anaranjado que se disolvió en diclorometano mínimo luego se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente 100% de DCM a 5% de MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el producto de 210 mg (49% de rendimiento) como una espuma blanca. LC/MS (FA) ES+ 390. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 – 8,58 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,04 – 8,00 (s, 1H), 8,00 – 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,76 – 7,71 (dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 7,62 – 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 6,74 – 6,69 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,33 – 6,28 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,31 (dd, *J* = 7,1, 4,3 Hz, 2H), 1,35 – 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00781] **Etapa 3:** Ácido 3-[Hidroxi(2-naftil)metil]-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 205)

[00782] 3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo (70,0 mg, 0,180 mmol) se colocó en un balón equipado con barra agitadora. Se añadieron tetrahidrofurano (2,00 mL), metanol (1,00 mL), y agua (1,50 mL) con agitación – todos los sólidos se disolvieron. Se añadió hidróxido de sodio (1,0 M, 1,50 mL, 1,50 mmol) en una sola porción y la solución resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche, lo que produce una solución amarilla claro transparente. La reacción se inactivó en agua y el pH de la mezcla se ajustó al pH a ~6-6,5 con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos se combinaron y luego se evaporó por rotovapor para dejar el producto bruto como un sólido amarillo claro. El producto bruto se purificó por HPLC para producir 9 mg (14% de rendimiento) de producto como polvo amarillo pálido. LC/MS (FA) ES+ 362. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 – 8,51 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,98 – 7,94 (s, 2H), 7,91 – 7,75 (m, 4H), 7,68 – 7,58 (m, 3H), 7,53 – 7,37 (m, 2H), 6,64 – 6,36 (s, 1H).

[00783] Ejemplo 40: Preparación de ácido 3-(2-naftilmetil)-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 210)



[00784] **Etapa 1:** 5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo

[00785] Se combinaron 3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo (118,0 mg, 0,3030 mmol), cloruro de metileno (2,4 mL), ácido trifluoroacético (140,0 uL, 1,818 mmol), y trietilsilano (84,7 uL, 0,530 mmol) en un balón equipado con barra agitadora. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Una alícuota se tomó de la reacción, inactivó e agua, se alcalinizó con carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El análisis de TLC (2:1 acetato de etilo:DCM) indicó que el éster inicial fue ~50%

convertido en un producto Rf ligeramente superior. Se añadieron ácido trifluoroacético adicional (300 uL, 4 mmol) y trietilsilano (200 uL, 1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante otras 4 horas. El análisis de LCMS mostró un pico mayor con correcta ES+ para el producto con una pequeña cantidad de SM restante. La reacción se inactivó en agua, se alcalinizó, y extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó con salina, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dejar el producto bruto como un aceite. El producto bruto se disolvió en DCM mínimo luego se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente 100% DCM a 50% de acetato de etilo) para proporcionar el producto 86 mg (76% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (FA) ES+ 374. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 – 8,55 (m, 2H), 7,90 – 7,80 (m, 4H), 7,80 – 7,75 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 4,57 – 4,49 (s, 2H), 4,39 – 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 – 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

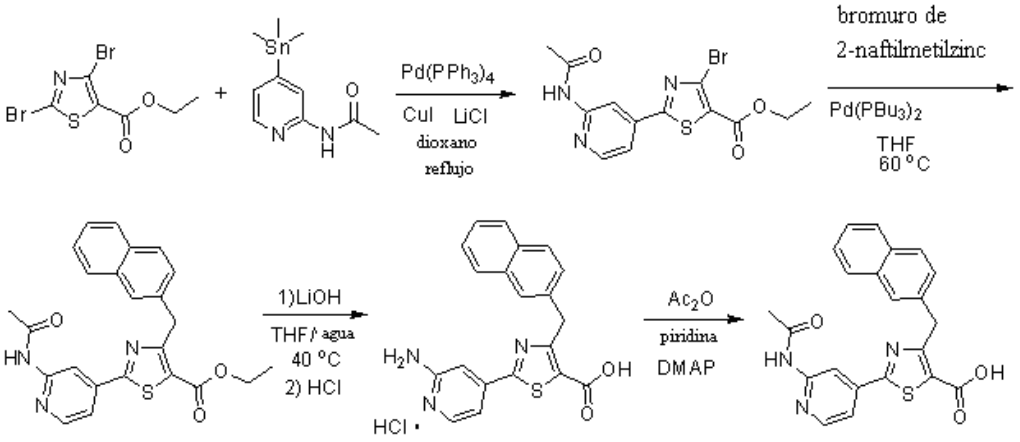
[00786] Etapa 2: ácido 3-(2-naftilmetil)-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 210)

[00787] Se colocó 3-(2-naftilmetil)-5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo (80,0 mg, 0,214 mmol) en un balón equipado con barra agitadora. Se añadieron metanol (3 mL, 70 mmol) y tetrahidrofurano (3 mL, 40 mmol) seguido por agua (2 mL, 100 mmol). La solución resultante se agitó y hidróxido de sodio en agua (1,0 M, 0,643 mL, 0,643 mmol) se añadió. El balón se selló y se agitó durante la noche a rt. La LCMS de una alícuota indicó que todo el material inicial se ha

consumido para dar un solo producto con la masa correcta para el producto deseado. A la reacción en agitación se añadió ~30 mL de agua y unos pocos mL de solución salina. La mezcla se agitó y acidificó a pH ~ 1 con HCl 1 N – se formó un precipitado gelatinoso. La mezcla se agitó rápidamente y se añadió éter dietílico (10 mL) – el precipitado se volvió más granular y se suspendió la mayor parte en la fase orgánica. La mezcla de inactivación se agitó a temperatura ambiente durante ~30 minutos luego el sólido se recolectó en un embudo sinterizado, se lavó bien con agua luego éter dietílico, luego se secó al vacío para dar el producto 60 mg (81% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS (FA) ES+ 346. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,62 – 13,20 (s, 1H), 8,63 – 8,52 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 7,91 – 7,80 (m, 3H), 7,80 – 7,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,70 – 7,63 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,53 – 7,40 (m, 3H), 4,57 – 4,48 (s, 2H).

[00788] Ejemplo 41: Síntesis de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(naftalen-2-ilmetil)tiazol-5-carboxílico (Compuesto 177)

[00789]



[00790] Etapa 1, Preparación de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-bromotiazol-5-carboxilato de etilo

[00791] Una mezcla de 2,4-dibromotiazol-5-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,59 mmol), N-(4-(trimetilstannil)piridin-2-il)acetamida (0,569 g, 1,90 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (91,7 mg, 0,0794 mmol), yoduro de cobre (I) (90,7 mg, 0,476 mmol), y cloruro de litio (202 mg, 4,76 mmol) en dioxano (29,1 mL) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 hr. La reacción se enfrió y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 0/100→50/50) para dar 312 mg del compuesto del título. (44 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 370, 372. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,71 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,25 (bs, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 5,2, 1,6 Hz), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

[00792] Etapa 2, Preparación de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(naftalen-2-ilmetil)tiazol-5-carboxilato de etilo

[00793] A una mezcla de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (190 mg, 0,510 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (65,6 mg, 0,128 mmol) bajo nitrógeno se añadió una solución 0,500 M de bromuro de 2-naftilmetilzinc en THF (3,60 mL, 1,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego at 60 grados durante 1 hora. Otra porción de bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (60,0 mg, 0,117 mmol) se añadió, seguida por otra porción de solución 0,500 M de bromuro de 2-naftilmetilzinc en THF (3,00 mL, 1,50 mmol), y la reacción se calentó a 60 grados durante unos 45 minutos adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 0/100→100/0) para dar 100 mg del compuesto del título. (40 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 432.

[00794] Etapa 3, Preparación de ácido 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(nafthalen-2-ilmetil)tiazol-5-carboxílico, sal HCl

[00795] A una mezcla de 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(nafthalen-2-ilmetil)tiazol-5-

carboxilato de etilo (100 mg, 0,232 mmol) en THF (2,00 mL) se añadió LiOH 1,0 M acuoso (2,32 mL, 2,32 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 grados durante 3 días. La mezcla se acidificó con HCl 1N y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar los 85 mg de la sal HCl bruta (100% de rendimiento) que se usó como tal en la próxima etapa. LC/MS (FA) ES+ 362.\

Etapa 4, Preparación de ácido 2-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(nafthalen-2-ilmetil)tiazol-5-carboxílico

Una solución de ácido (2-aminopiridin-4-il)-4-(nafthalen-2-ilmetil)tiazol-5-carboxílico, sal HCl (85,0 mg, 0,214 mmol) en anhídrido acético (1,15 mL, 12,2 mmol) y piridina (0,300 mL, 3,71 mmol) se añadió DMAP (0,30 mg, 0,0024 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→40/60) para dar 20 mg del compuesto del título (23 % de rendimiento). LC/MS (FA) ES+ 404. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,84 (bs, 1H), 10,7 1 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,49-7,42 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

[00796] Se utilizaron los siguientes métodos analíticos para los ejemplos de abajo:

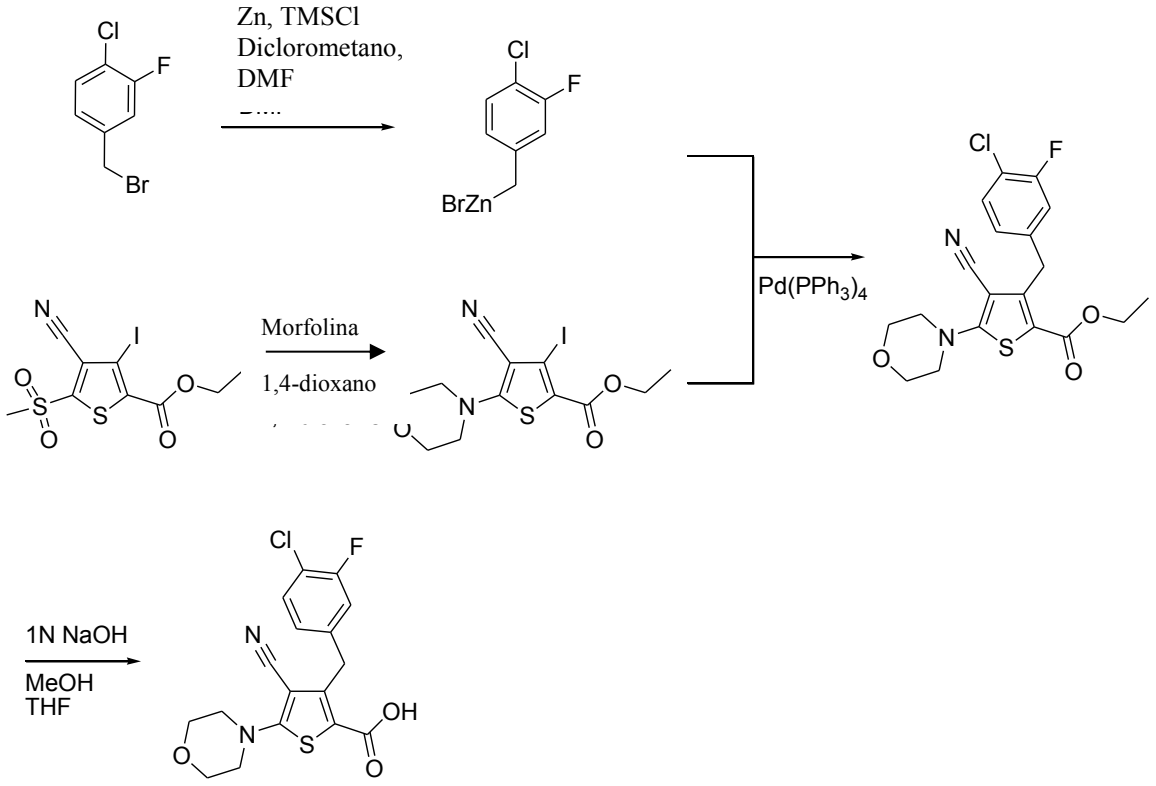
[00797] Se corrieron los espectros LCMS sobre una columna Phenominex Luna de 5□m C18 50 × 4.6 mm sobre una Hewlett-Packard HP1100 utilizando los siguientes gradientes:

- Método del ácido fórmico (FA): Acetonitrilo que contiene 0 a 100 por ciento de ácido fórmico al 0,1% en agua (2,5 ml/min. durante una corrida de 3 minutos).
- Método de acetato de amonio (AA): Acetonitrilo que contiene 0 a 100 por ciento de acetato de amonio 10 mM en agua (2,5 ml/min. durante una corrida de 3 minutos).

[00798] Los isómeros quirales se separaron utilizando HPLC quiral sobre una columna Chiralpak IC 250x25 mm 5 micrones utilizando hexano/etanol/dietilamina o hexano/alcohol isopropílico/ dietilamina como fase móvil. Las configuraciones absolutas de los isómeros separados eran desconocidas, las estructuras se asignaron en forma arbitraria.

[00799] Los espectros de RMN se muestran mediante RMN de protones, con tetrametilsilano como el estándar interno y utilizando un espectrómetro de 300 MHz Broker Avance equipado con una sonda QNP de 5 mm y un espectómetro de 400 MHz Broker Avance II equipado con una sonda QNP de 5 mm para la medición; los valores δ se expresan en ppm.

[00800] **Ejemplo 42: Síntesis del ácido 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 94).**



[00801] **Paso 1:** 4-ciano-3-yodo-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo.

[00802] A un RBF de 500 ml que contiene 4-ciano-3-yodo-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (17,20 g, 44,65 mmoles, preparado como en WO 2009154741) se agregó 1,4 dioxano anhidro (172,0 ml, 2204 mmoles). A la suspensión resultante se agrego morfolina (8,177 ml, 93,77 mmoles). Un condensador de reflujo se unió y la suspensión heterogénea de color rosa/naranja se calentó hasta la temperatura de baño de 90°C y se dejó agitar. Enseguida de iniciar el calentamiento, la mezcla de reacción se tornó una solución homogénea color rojo cereza. La reacción se agito durante 16 horas a 90°C. A continuación la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se filtro y el sólido se seco al vacío a 40°C durante 5 días para dar 4-ciano-3-yodo-5-morfolin-4-iltiofeno-2-

carboxilato de etilo (14,3 gramos, 82% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+ 393; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,24 (q, *J* = 7,1, 2H), 3,78 – 3,70 (m, 4H), 3,63 – 3,57 (m, 4H), 1,26 (t, *J* = 7,1, 3H).

[00803] **Paso 2:** 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo.

[00804] En un recipiente de centelleo secado a la llama, a una suspensión de zinc (0,0998 g, 1,53 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,36 ml, 17,6 mmoles) se agregaron 1,2-dibromoetano (0,003279 ml, 0,03805 mmoles) y clorotrimetilsilano (0,004830 ml, 0,03805 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, en cuyo momento se agregó una solución de 3-fluoro-4-clorobencilbromuro (0,341 g, 1,53 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,36 ml, 17,6 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Un recipiente de centelleo que contiene 4-ciano-3-yodo-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo (199 mg, 0,507 mmoles y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (12,96 mg, 0,02537 mmoles) se purgó mediante vacío/retrollenado con argón. A esto se agregó la solución de organozinc de arriba, y la solución resultante se agitó a 45°C durante 6 horas, en cuyo momento la LC/MS mostró conversión completa a un único nuevo pico con masa que representa el producto deseado. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador que contiene $NaHCO_3$ saturado (ac., 10 ml) y agua (10 ml), y luego se diluyó con EtOAc (40 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x 30 ml con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1 x salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo bruto en forma de un aceite

de color marrón que se utilizó sin purificación posterior. LCMS: (FA) ES+ 409, 411

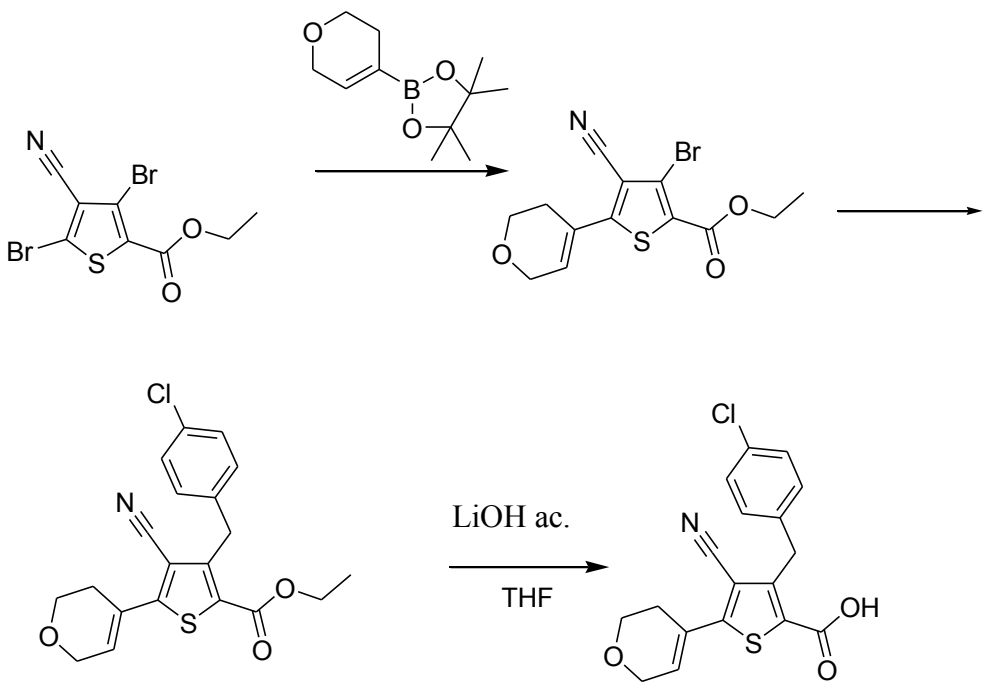
[00805] **Paso 3:** Ácido 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxílico (Compuesto 94).

[00806] A una solución de 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxilato de etilo en tetrahidrofurano (5,64 ml, 69,6 mmoles) se agregó metanol (2,5 ml, 62 mmoles) e hidróxido de sodio 1 M en agua (4,23 ml, 4,23 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron a continuación al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc (30 ml). Posteriormente la mezcla se transfirió aun embudo separador que contiene HCl 1N (5,0 ml) y agua (10 ml), en cuyo momento el pH de la capa acuosa se midió a ~2,0. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 3 x 20 ml con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se adsorbió hasta celite, y el sólido resultante se coloco en un cartucho de carga seca y se purifico mediante cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% MeOH:CH_2Cl_2) para dar el ácido 3-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-ciano-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxílico (94) en forma de un sólido de color blanco (0,128 g, rendimiento 66,3%). LCMS: (FA) ES+ 381, 383; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,1, 8,1, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,9, 10,5, 1H), 7,05 (dd, *J* = 1,5, 8,3, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,80 – 3,65 (dd, *J* = 4,5, 5,2, 4H), 3,59 – 3,47 (dd, *J* = 4,5, 5,2, 4H).

[00807] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 42.

96	LC/MS: (FA) ES- 395, 397
97	LC/MS: (AA) ES+ 347
102	LC/MS: (FA) ES- 411
105	LC/MS: (AA) ES+ 359
106	LC/MS: (FA) ES- 405, 407
107	LC/MS: (FA) ES- 381
108	LC/MS: (FA) ES+ 393, 395
112	LC/MS: (FA) ES+ 379
115	LC/MS: (FA) ES+ 354
116	LC/MS: (FA) ES+ 363
117	LC/MS: (FA) ES- 391, 393
122	LC/MS: (FA) ES- 391, 393
123	LC/MS: (FA) ES+ 381
124	LC/MS: (FA) ES- 395, 397
125	LC/MS: (FA) ES+ 393, 395
126	LC/MS: (FA) ES- 397, 399
127	LC/MS: (FA) ES- 409, 411
300	LC/MS: (FA) ES- 397

[00808] **Ejemplo 43: Síntesis del ácido 3-(4-clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 95).**



[00809] **Paso 1:** 3-bromo-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo.

[00810] Aun recipiente de microondas que contiene una suspensión de 3,5-dibromo-4-cianotiofen-2-carboxilato de etilo (300,0 mg, 0,8849 mmoles, preparado como en MPI10-008P1M) y pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2h-piran-4-borónico (204 mg, 0,973 mmoles) en 1,4 dioxano (8,98 ml, 115 mmoles) y agua (0,925 ml, 51,3 mmoles) se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (102 mg, 0,0885 mmoles) y carbonato de cesio (865 mg, 2,65 mmoles). El recipiente se cerró, se desgasificó mediante burbujeo de argón durante10 minutos, y a continuación se calentó a 100°C con agitación durante 24 horas. La reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se divido entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna en forma de una solución en DCM (columna de 40 g, elución de gradiente 0 hasta 25% de EtOAc/hexanos) para dar 3-bromo-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (183 mg, rendimiento 63%). LCMS: (FA) ES+ 342, 344; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,86 – 6,79 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 4H), 3,82 (dd, *J* = 5,4, 5,4, 2H), 2,53 (ddd, *J* = 2,1, 4,9, 10,0, 2H), 1,30 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00811] **Paso 2:** 3-(4-clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo.

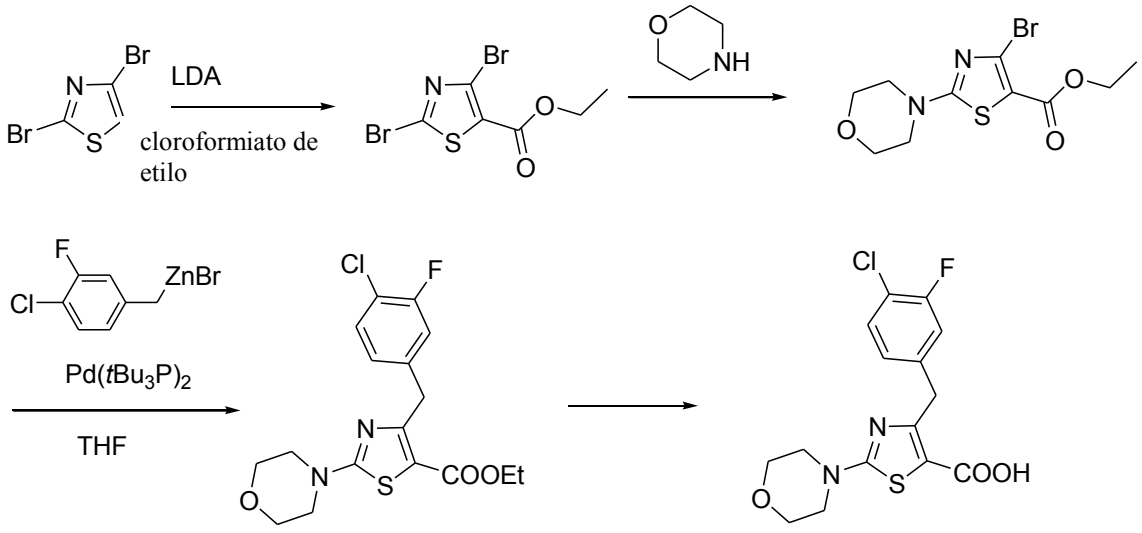
[00812] En un recipiente de reacción que puede cerrarse, 3-bromo-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (180,0 mg, 0,5260 mmoles) y una vaina agitadora se azeotropearon con tolueno 3x y se secaron a alto vacío durante toda la noche. Al recipiente se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (26,88 mg, 0,05260 mmoles). El recipiente se evacuo y a continuación se retrollenó con argón 2X, en cuyo momento se agrego mediante jeringa 4-clorobencilzinc cloruro como una solución 0,50M en tetrahidrofurano (3,682 ml, 1,841 mmoles). La reacción se calentó con agitación a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc y NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se transfirió aun embudo separador, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de un taco de celite, y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en DCM y se cargo sobre una columna ISCO de 40 g (elución de gradiente: 0-25% de EtOAc/hexanos) para dar 3-(4-

clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (92 mg, 43,6%) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS: (AA) ES- 386, 388; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34 – 4,24 (m, 4H), 3,80 (dd, *J* = 5,4, 5,4, 2H), 2,52 (dd, *J* = 2,2, 5,0, 2H), 1,26 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00813] **Paso 3:** 3-(4-clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 95).

[00814] A un matraz de base redonda que contiene 3-(4-clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (43,0 mg, 0,111 mmoles) se agregaron tetrahidrofurano (1,23 ml, 15,2 mmoles), hidróxido de sodio (1,0N en agua, 0,925 ml, 0,925 mmoles), y metanol (0,617 ml, 15,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se templó mediante la adición de HCl 1N en agua (2 ml), a continuación se diluyó con EtOAc y se transfirió al embudo separador. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron, adsorbido hasta celite (10 ml). La cromatografía de columna (40 g de columna ISCO, elución de gradiente 0-8% de MeOH/DCM dio ácido 3-(4-clorobencil)-4-ciano-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)tiofen-2-carboxílico (95) (25 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: (FA) ES- 358, 360; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,04 (br s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 2,9, 2H), 3,79 (dd, *J* = 5,4, 5,4, 2H), 3,32 (br s, 2H).

[00815] **Ejemplo 44: Síntesis del ácido 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 118).**



[00816] **Paso 1:** 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00817] En un RBF de 2 cuellos de 50 ml equipado con septo, una solución de N,N-diisopropilamina (0,04374 g, 0,4322 mmoles) en tetrahidrofurano (1,33 ml, 16,4 mmoles) en atmósfera de argón se enfrió a -78°C, en cuyo punto se agregó n-butillitio (2,50 M en hexano, 0,1647 ml, 0,4116 mmoles) gota a gota y la solución resultante se agitó durante30 minutos a -78°C. A la solución anterior se agregó gota a gota una solución de 2,4-dibromotiazol (0,100 g, 0,412 mmoles) en tetrahidrofurano (1,33 ml, 16,4 mmoles) a -78°C y esta solución se agitó durante 30 min. A -78°C. A continuación, se agregó cloroformiato de etilo (0,07872 ml, 0,8233 mmoles) gota a gota a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se templó por la adición de agua (20 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (columna Analogix de 12g, elución de gradiente 5% a 10% de EtOAc en hexano) para dar 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (60 mg, rendimiento 46%). LC/MS: (FA) ES+ 314, 316, 318; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4,37 (q, *J* = 7,1, 2H), 1,44 – 1,33 (m, 3H).

[00818] **Paso 2:** 4-bromo-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00819] En un recipiente de reacción que puede cerrarse, a una suspensión de 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (2,90 g, 9,21 mmoles, preparado como en WO 2005026149) y carbonato de cesio (9,00 g, 27,6 mmoles) en tetrahidrofurano (24,3 ml, 299 mmoles) se agregó morfolina (0,883 ml, 10,1 mmoles), en cuyo momento el recipiente se cerró y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el agua y se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna (elución de gradiente, 0 a 50% de EA en hexanos) para dar 4-bromo-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (2,4 g, rendimiento 81%) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: (FA) ES+ 321, 323; ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 4,30 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 2H), 3,82 – 3,75 (m, 4H), 3,58 – 3,50 (m, 4H), 1,34 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00820] **Paso 3: 4**-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00821] En un matraz de base redonda secado a la llama de 50 ml, una suspensión de zinc (0,183 g, 0,00280 moles), clorotrimetilsilano (8,9 ul, 0,000070 moles) y 1,2-dibromoetano (6,0 ul, 0,000070 moles) en N,N-dimetilformamida (2,4 ml, 0,031 moles) se agitó durante 15 minutos. A esto se agregó una solución de 3-fluoro-4-clorobencilbromuro (0,626 g, 0,00280 moles) en N,N-dimetilformamida (4,8 ml, 0,062 moles), y la suspensión resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A un matraz de base redonda secado a la llama de 50 ml que contiene 4-bromo-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,000934 moles) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (36 mg, 0,000070 moles) se agregó la solución de organozinc anterior, y la reacción se calentó con agitación a 60°C durante 60 min. La reacción se templó con cloruro de amonio saturado, y a continuación se transfirió a un embudo separador que contiene agua (10 ml) y EtOAc (40 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x 30 ml con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1 x salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna (columna Isco 24 g, elución de gradiente, 0-50% de EtOAc/ hexanos) para dar 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (245 mg, rendimiento 68,2%).

[00822] **Paso 4:** Ácido 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 118).

[00823] En un matraz de base redonda de 50 ml se combinaron 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,245 g, 0,000637 moles),

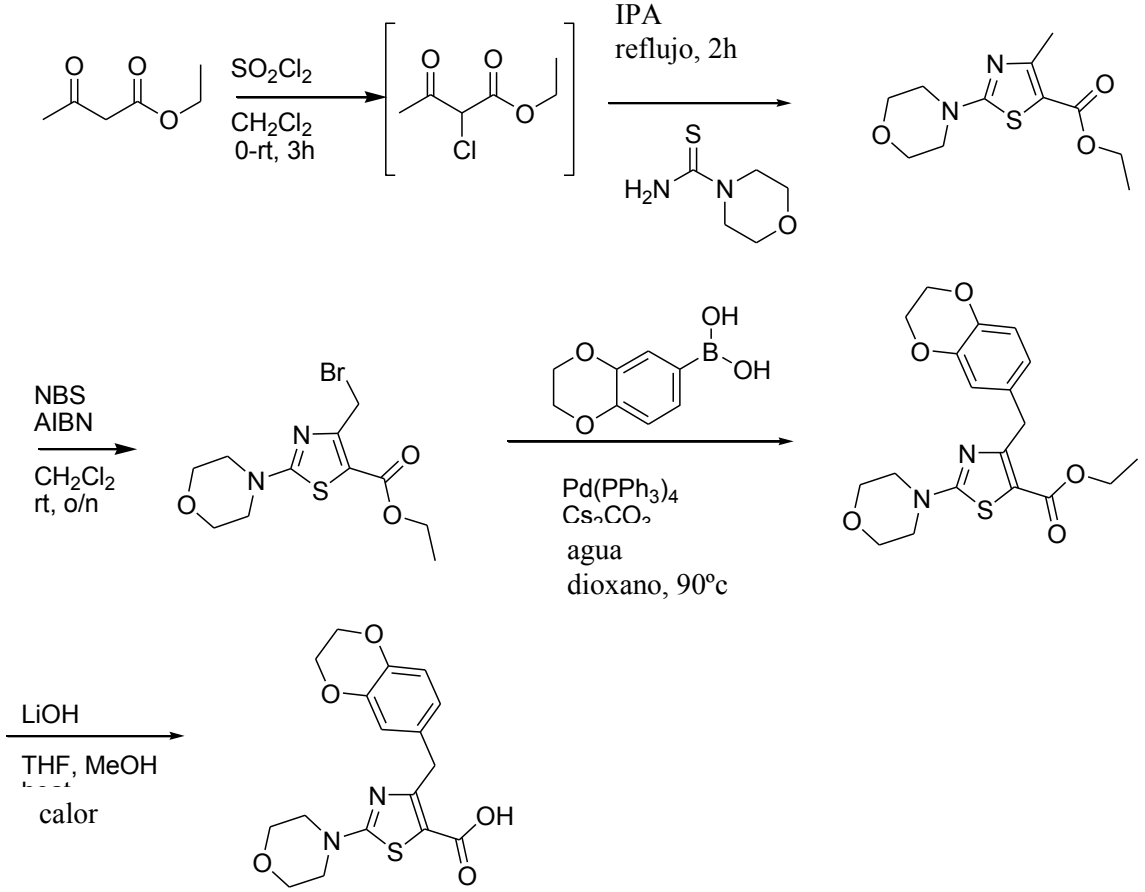
tetrahidrofurano (5,49 ml, 0,0677 moles) y una solución de hidróxido de litio (2,0 M en agua, 3,18 ml, 0,00637 moles). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 2 días, y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla de reacción se ajustó cuidadosamente hasta pH 5 mediante la adición de HCl 1N y se transfirió a un embudo separador que contiene EtOAc (40 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x 30 ml con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1 x salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco, el cual se disolvió en DCM y se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografió de columna (columna de 4 g, elución de gradiente 0-20% de MeOH en DCM) luego dio el ácido 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico (118) (31 mg, 14%). LC/MS: (FA) ES+ 357, 359; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,1, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,9, 10,5, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,5, 8,3, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 4H), 3,46 – 3,38 (m, 4H).

[00824] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 44.

91	LC/MS: (FA) ES+ 339
93	LC/MS: (FA) ES+ 330
98	LC/MS: (FA) ES+ 355
101	LC/MS: (FA) ES+ 357, 359
103	LC/MS: (FA) ES+ 335
104	LC/MS: (FA) ES+ 373, 375, 377
109	LC/MS: (FA) ES+ 389
111	LC/MS: (FA) ES+ 373
114	LC/MS: (FA) ES+ 373, 375, 377

119	LC/MS: (FA) ES+ 323
120	LC/MS: (FA) ES+ 369, 371

[00825] **Ejemplo 45: Síntesis del ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 110).**



[00826] **Paso 1:** Ácido butanoico, 2-cloro-3-oxo-, etil éster.

[00827] En un matraz de base redonda de 500 ml, a una solución de etil éster del ácido 3-oxobutanoico (7,69 ml, 60,3 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml, 2300 mmoles) a 0°C se agregó lentamente cloruro de sulfurilo (6,30 ml, 77,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, y luego

se templó con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se transfirió aun embudo separador, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío para dar el ácido butanoico, 2-cloro-3-oxo-, etil éster que se utilizó inmediatamente sin purificación posterior.

[00828] **Paso 2:** 4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00829] En un matraz de base redonda de 100 ml, a una solución de ácido butanoico, 2-cloro-3-oxo-, etil éster (11,2 g, 68,4 mmoles) en alcohol isopropílico (250 ml, 3300 mmoles) se agregó morfolina-4-carbotioicacidamida (10,0 g, 68,4 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se transfirió aun embudo separador, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en DCM, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna (columna Isco 120 g, elución de gradiente, 0-100% de EtOAc/ hexanos) para dar 4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (14,51 g, rendimiento para dos pasos, 82%). LC/MS: (FA) ES+ 257, 259; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4,26 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 2H), 3,87 – 3,67 (m, 4H), 3,59 – 3,42 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00830] **Paso 3:** 4-(bromometil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00831] A un matraz de base redonda que contiene una solución de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (14,50 g, 56,57 mmoles) en cloruro de metileno (400 ml, 6000 mmoles) se agregaron N-bromosuccinimida (10,07 g, 56,57 mmoles) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (464 mg, 2,83 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se templó mediante la adición del 10% de bisulfito de sodio acuoso (20 g en 200 ml de agua) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se transfirió aun embudo separador, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2x DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de columna (columna Isco de 220 g, elución de gradiente 0-10% de EtOAc en 1:1 DCM:hexanos) dio 4-(bromometil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13,5 g, rendimiento 71,1%). LC/MS: (FA) ES+ 335, 337; ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 4,76 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 2H), 3,88 – 3,72 (m, 4H), 3,62 – 3,49 (m, 4H), 1,35 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00832] **Paso 4:** 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00833] El 4-(bromometil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (109,4 mg, 0,326 mmoles), ácido 1,4-benzodioxano-6-borónico (91,0 mg, 0,506 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (43,0 mg, 0,0372 mmoles), carbonato de cesio (430 mg, 1,3 mmoles), 1,4-dioxano (2,19 ml, 28,0 mmoles) y agua (43,8 ul, 2,43 mmoles) se combinaron en un recipiente equipado con una barra de agitación. El recipiente se cerró y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. El

recipiente se sonicó durante 1 minuto, luego se calentó a 90°C (temperatura del bloque de calentamiento) con agitación durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el recipiente se abrió y el contenido se templó en solución salina para agitación. La mezcla templada se transfirió a un embudo separador y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja. El residuo bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo/hexano a partir de 0/100 a 100/0) para dar 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (60 mg, 47% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 391; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 6,67-6,74 (m, 3H), 4,20 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,17 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,46-3,43 (m, 4H), 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

[00834] **Paso 5:** Ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 110).

[00835] Se colocó 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (58,0 mg, 0,000148 moles) en un matraz de base redonda de 50 ml equipado con una barra de agitación. Se agregaron tetrahidrofurano (2,25 ml, 0,0277 moles) y metanol (0,50 ml, 0,012 moles) y la mezcla se agitó para dar una solución transparente. Una solución de hidróxido de litio en agua (2,0M, 0,750 ml, 0,00150 moles) se agregó en una porción única, dando por resultado una solución de color amarillo pálido la cual se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de

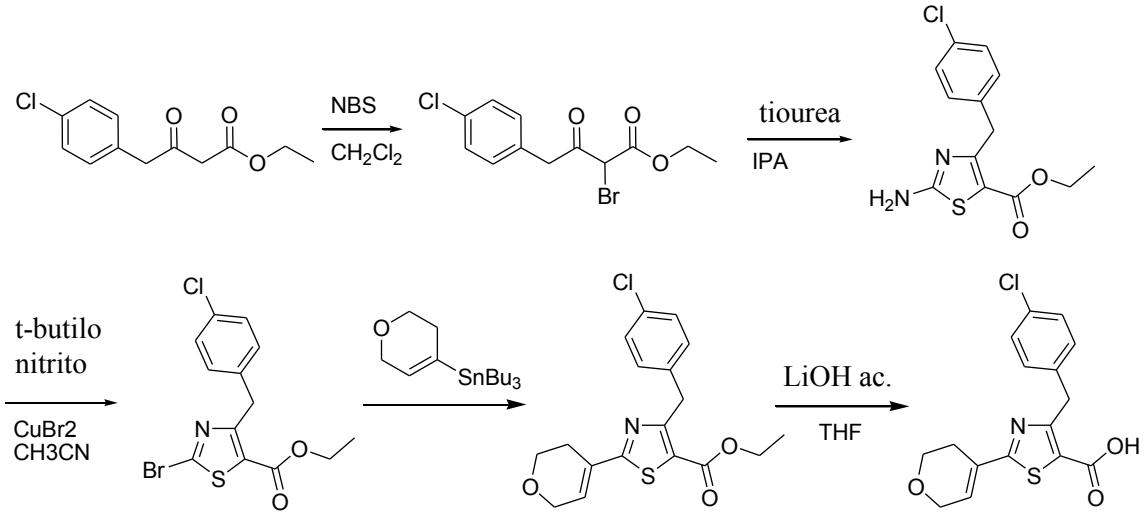
nitrógeno durante 15 minutos. A continuación la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua (~25 ml) para dar una solución de color gris levemente transparente, la cual se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente HCl 1N (~1,8ml) a la solución en agitación para bajar el pH hasta ~3 (papel de pH) donde se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante ~15 minutos, en cuyo momento el sólido se recolectó sobre un embudo filtrante, se lavó con agua, y se secó sobre el embudo con vacío local en una corriente de nitrógeno durante varias horas para dar el ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (110) (45 mg, 84% de rendimiento) en forma de un polvo levemente gris. LC/MS (FA) ES+ 363; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 6,76 – 6,64 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,77 – 3,61 (m, 4H), 3,51 – 3,34 (m, 4H).

[00836] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 45.

99	LC/MS: (FA) ES+ 357, 359
128	LC/MS: (AA) ES+ 373
286	LC/MS: (FA) ES+ 361
288	LC/MS: (AA) ES+ 385
289	LC/MS: (FA) ES+ 376
290	LC/MS: (FA) ES+ 391, 393, 395
292	LC/MS: (AA) ES+ 356
299	LC/MS: (AA) ES+ 373
302	LC/MS: (FA) ES+ 358
303	LC/MS: (FA) ES+ 439, 441
310	LC/MS: (AA) ES+ 373

314	LC/MS: (AA) ES+ 373
318	LC/MS: (FA) ES+ 398
319	LC/MS: (AA) ES+ 373
325	LC/MS: (FA) ES+ 380
328	LC/MS: (FA) ES+ 344
335	LC/MS: (AA) ES+ 385
338	LC/MS: (AA) ES+ 373
339	LC/MS: (FA) ES+ 365
340	LC/MS: (AA) ES+ 373
341	LC/MS: (AA) ES+ 345
344	LC/MS: (AA) ES+ 356

[00837] **Ejemplo 46: Síntesis del ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 100).**



[00838] **Paso 1:** 2-bromo-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo.

[00839] En un matraz de base redonda de 250 ml, a una solución de 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (4,04 g, 16,8 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml, 2000 mmoles) se agregó N-bromosuccinimida (3,13 g, 17,6 mmoles) y la mezcla se agitó

durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa al 10% de $NaHSO_3$ (50 ml), y la mezcla bisfásica resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se transfirió aun embudo separador, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-bromo-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (5,23 g, rendimiento 97,5%) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó sin purificación posterior. LC/MS (FA) ES- 317, 319, 321.

[00840] **Paso 2:** 2-amino-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00841] En un matraz de base redonda de 100 ml, a una solución de 2-bromo-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (990 mg, 3,1 mmoles) en alcohol isopropílico (20 ml, 300 mmoles) se agregó tiourea (590 mg, 7,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida El residuo se suspendió en EtOAc (50 ml), y luego se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), salmuera (50 ml). La capa orgánica se sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar 2-amino-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (900 mg, rendimiento >99%), en forma de un sólido amarillento que se utilizó sin purificación posterior. LC/MS (FA) ES+ 297, 299.

[00842] **Paso 3:** 2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00843] En un matraz de base redonda de 250 ml, a una solución de 2-amino-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (786 mg, 2,65 mmoles) en acetonitrilo (75 ml, 1400 mmoles) se agregó bromuro de cobre (II) (963 mg, 4,31 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para dar una solución de color verde. A la mezcla se agregó nitrito de ter-butilo (0,630 ml, 5,30 mmoles) y la reacción se calentó posteriormente con agitación a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida El residuo se purificó por cromatografía de columna (columna de 80 gramos, elución de gradiente 10% a 50% de EtOAc/hexanos) para dar 2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (820 mg, rendimiento 86%) en forma de un jarabe de color amarillo. LC/MS (FA) ES+ 360, 362, 364; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,33 – 7,20 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 2H), 1,36 (dd, *J* = 7,1, 7,1, 3H).

[00844] **Paso 4:** 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00845] Una mezcla de 2-bromo-4-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (289 mg, 0,802 mmoles), tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano (332 mg, 0,890 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (46,4 mg, 0,0401 mmoles), cloruro de litio (1,20E2 mg, 2,82 mmoles) y yoduro de cobre (I) (45,8 mg, 0,241 mmoles) en 1,4-dioxano seco (6,26 ml, 80,2 mmoles) se desgasificó al vacío y se retrollenó con argón cuatro veces, y a continuación se calentó en argón a reflujo durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite, lavando con 10% de MeOH en DCM. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se adsorbió a

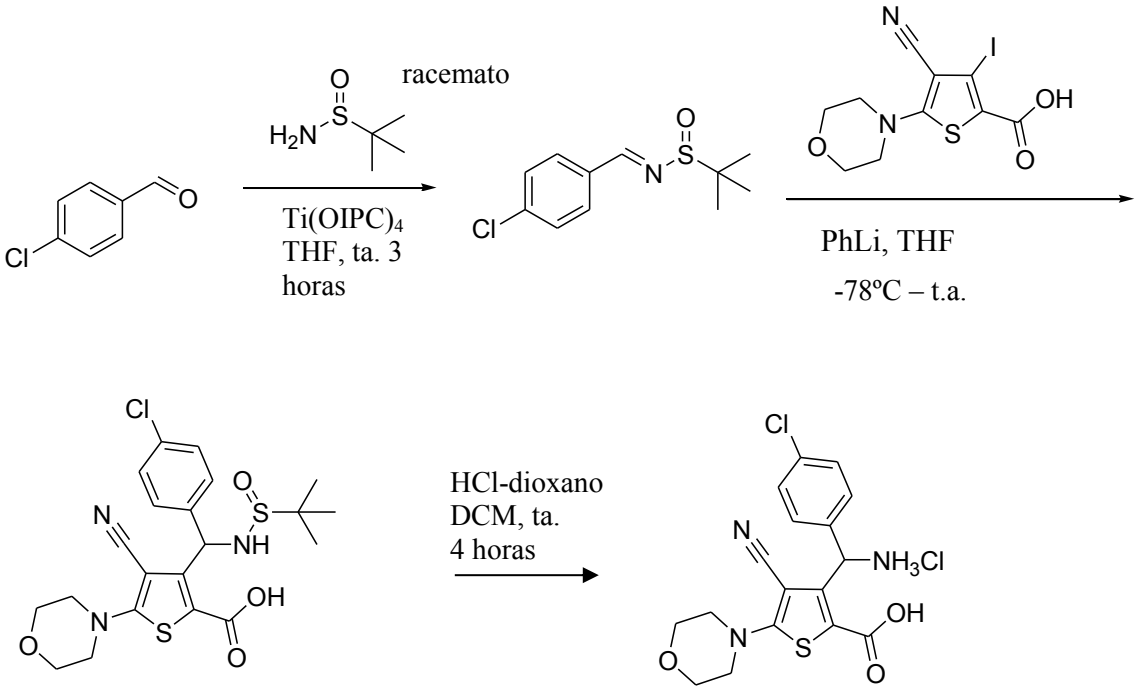
gel de sílice mediante la concentración de una solución de DCM a la cual se había agregado gel de sílice. La cromatografía de columna (elución de gradiente, 0 a 20% de EA en hexanos) dio 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (113 mg, 38,9%) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (q, J = 6,9, 2H), 4,25 – 4,22 (m, 2H), 3,78 (t, J = 5,4, 2H), 2,51 – 2,46 (m, 2H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

[00846] **Paso 5:** Ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 100).

[00847] En un matraz de base redonda equipado con una barra de agitación, una solución de 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (109 mg, 0,300 mmoles) en tetrahidrofurano (3,33 ml, 41,1 mmoles) y metanol (1,67 ml, 41,1 mmoles) se trató con hidróxido de litio (1,0 M en agua, 2,40 ml, 2,40 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El pH se ajustó hasta ~3 mediante la adición de solución de HCl acuoso 1N, y la reacción luego se diluyó con EtOAc y se transfirió al embudo separador. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (elución de gradiente, 0 a 10 % de de MeOH en DCM) dio el ácido 4-(4-clorobencil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (100) (53 mg, rendimiento 53%) en forma de un polvo de color blanco. LCMS: (FA) ES+ 336; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,52 (bs, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,27-7,23 (m,

2H), 6,82 – 6,79 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,24 – 4,22 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,4, 2H), 2,50 – 2,45 (m, 2H).

[00848] Ejemplo 47: Síntesis del clorhidrato del ácido 3-[amino(4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 113).



[00849] Paso 1: N-[(E)-(4-clorofenil)metileno]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

[00850] A una solución de 4-clorobenzaldehído (2,88 g, 20,5 mmoles), (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,40 g, 11,6 mmoles), y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,40 g, 11,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 ml) en atmósfera de nitrógeno se agregó tetraisopropóxido de titanio (6,00 ml, 20,3 mmoles) gota a gota. La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron cloruro de metileno (200 ml) y agua (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a

través de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente: 0-20% EtOAc/hexano) para dar N-[(E)-(4-clorofenil)metileno]-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,93 g, rendimiento 78,7%). LCMS: (FA) ES+ 244; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,78-7,80 (d, 2H, J = 8,53 Hz), 7,44-7,47(d, 2H, J = 8,53 Hz), 1,26 (s, 9H).

[00851] **Paso 2:** Ácido 3-{[(ter-butilsulfinil)amino](4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico.

[00852] Se suspendió el ácido 4-ciano-3-yodo-5-morfolin-4-iltiofeno-2-carboxílico (1,44 g, 3,96 mmoles, preparado como en WO2009/154741) en tetrahidrofurano anhidro (80,0 ml, 986 mmoles), se sonicó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, y se enfrió en un baño de acetona-hielo seco durante 10 minutos. Se agregó fenillitio (1,8 M en n-butil éter, 8,81 ml, 15,9 mmoles) gota a gota durante 7 minutos. La suspensión se agitó con enfriamiento durante 5 minutos, en cuyo momento el baño de enfriamiento se eliminó y la suspensión se agitó sin enfriamiento durante 7 minutos. La mezcla de reacción se reenfrió en un baño de acetona-hielo seco durante 10 minutos, en cuyo momento una solución de N-[(E)-(4-clorofenil)metileno]-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,91 g, 11,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20,0 ml, 246 mmoles) se agregó gota a gota durante 8 minutos, y la mezcla se agitó con enfriamiento durante 30 minutos. La mezcla se templó con metanol (5,0 ml, 120 mmoles) y luego ácido acético (1,0 ml, 18 mmoles), y se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo resultante se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 2 x EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante

cromatografía de columna (elución de gradiente: AcOH/MeOH/DCM, 0/0/100 a 0.5/4.5/95) dio el ácido 3-{[(ter-butilsulfinil)amino](4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico en forma de una mezcla de diastereómeros. Diastereómero principal: 1,19 g, rendimiento 62,2%. (FA) ES+ 482; ES- 480; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,33 (m, 2H), 7,15-7,17(m, 2H), 6,14 (br s, 2H), 3,87-3,89 (m, 4H), 3,60-3,63 (m, 4H), 1,21 (s, 9H). Diastereómero menor: (0,292 g, rendimiento 15,3%). (FA) ES+ 482; ES- 480; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,26-7,34 (m, 4H), 6,29-6,38 (m, br, 2H), 3,84-3,86 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

[00853] **Paso 3:** Clorhidrato del ácido 3-[amino(4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 113).

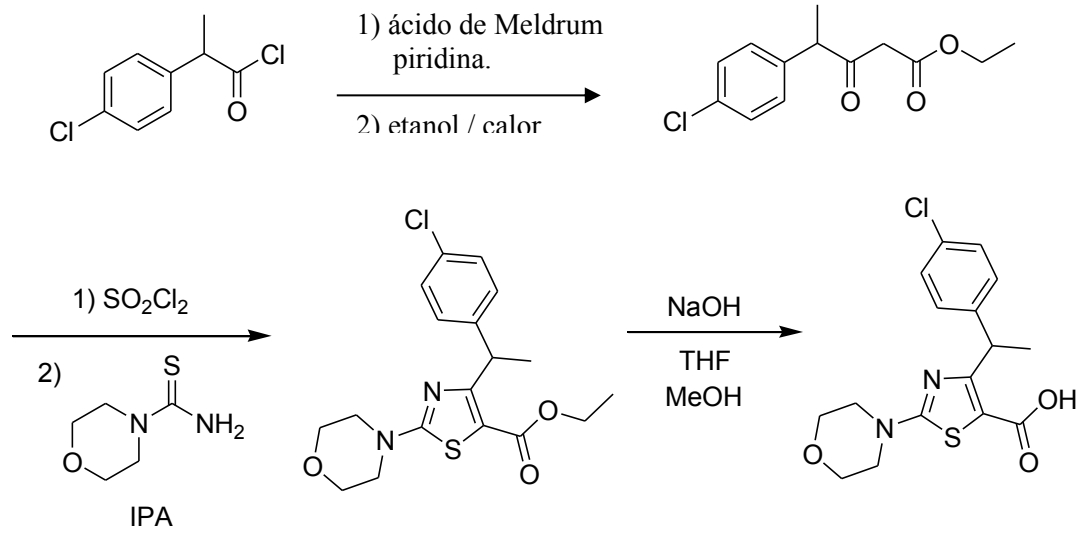
[00854] A una solución del ácido 3-{[(ter-butilsulfinil)amino](4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (1,46 g, 3,03 mmoles) en cloruro de metileno (25,0 ml) se agregó lentamente ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 15,0 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de un embudo poroso fino. El sólido recolectado se lavó con DCM y se secó al vacío para dar clorhidrato del ácido 3-[amino(4-clorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (113) (1,10 g, rendimiento 86,5%) en forma de un polvo de color blanco. LCMS: (FA) ES+ 378; ES- 376; ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,44-7,90 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,64-3,67 (m, 4H).

[00855] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 47.

291	LC/MS: (FA) ES+ 412, 413; ES- 410, 412
317	LC/MS: (FA) ES- 454, 456

323	LCMS: (FA) ES+ 498; ES- 496
342	LC/MS: (FA) ES+ 516, 518; ES- 514, 516
353	LC/MS: (FA) ES+ 420
354	LC/MS: (FA) ES+ 452
357	LC/MS: (FA) ES+ 394; ES- 392

[00856] Ejemplo 48: Síntesis del ácido 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 121).



[00857] Paso 1: 4-(4-clorofenil)-3-oxopentanoato de etilo.

[00858] En un matraz de base redonda, a una suspensión de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum, 2,91 g, 20,2 mmoles) en cloruro de metileno (11,3 ml, 177 mmoles) a -10°C (temp. interna) se agregó piridina (4,00 ml, 49,5 mmoles) durante 10 minutos. A la solución transparente resultante a -10°C, se agregó gota a gota una solución de 2-(4-clorofenil)propanoíl cloruro (4,10 g, 20,2 mmoles) en cloruro de metileno (7,93 ml, 124 mmoles) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -10°C, y a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico (2,00M en agua, 45,3 ml, 90,6 mmoles) y hielo, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro,

se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo bruto se agregó etanol (39,6 ml, 679 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo (89 grados de temperatura de baño) durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice utilizando DCM y se purificó mediante cromatografía de columna (elución de gradiente: 0 a 20% de EtOAc/hexanos para dar 4-(4-clorofenil)-3-oxopentanoato de etilo (2,94g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (FA) ES+ 255; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,2, 1H), 3,40 (d, J = 15,6, 1H), 3,30 (d, J = 15,6, 1H), 1,40 (d, J = 6,8, 3H), 1,23 (t, J = 7,2, 3H).

[00859] **Paso 2:** 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

[00860] A una solución de 4-(4-clorofenil)-3-oxopentanoato de etilo (1,78 g, 6,99 mmoles) en cloruro de metileno (22,4 ml, 349 mmoles) a 0°C se agregó cloruro de sulfurilo (566 ul, 6,99 mmoles) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se transfirió hasta un embudo separador. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó inmediatamente sin purificación posterior
En un matraz de base redonda, a una solución del residuo bruto del anterior en alcohol isopropílico (50,3 ml, 657 mmoles), se agregó morfolin-4-carbotioicacidamida (1,44 g, 9,86 mmoles). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90°C durante 90 minutos. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se redisolvió en DCM y se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado con agitación durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (elución de gradiente: 0 a 25% de EtOAc en hexanos) dio 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,45 g, 57,9%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (FA) ES+ 381; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 5,12 (q, J = 7,2 , 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,81 – 3,78 (m, 4H), 3,57 – 3,48 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8, 3H), 1,33 (t, J = 7,2, 3H).

[00861] **Paso 3:** Ácido 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 121). A una solución de 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,42 g, 0,00373 moles) en tetrahidrofurano (30,2 ml, 0,373 moles) y metanol (6,04 ml, 0,149 moles) se agregó hidróxido de sodio (1,0N en agua, 29,8 ml, 0,0298 moles), y la mezcla nubosa resultante se calentó a 65°C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se ajustó hasta pH 3,0 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La mezcla se transfirió aun embudo separador y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el ácido 4-[1-(4-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (121) (1,21 g, rendimiento 92%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (FA) ES+ 353; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,70 (bs, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 5,09 (q, J = 7,2, 1H), 3,69 – 3,76 (m, 4H), 3,48 – 3,39 (m, 4H), 1,49 (d, J = 6,8, 3H).

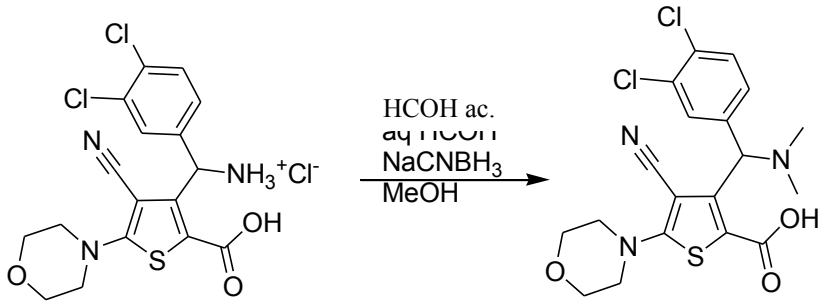
[00862] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 48.

304	LC/MS: (AA) ES+ 381, 383

332	LC/MS: (AA) ES+ 387, 389

[00863]

[00864] Ejemplo 49: Síntesis del ácido 4-ciano-3-[(3,4-diclorofenil)(dimetilamino)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 362).



[00865] Paso 1: Ácido 4-ciano-3-[(3,4-diclorofenil)(dimetilamino)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico.

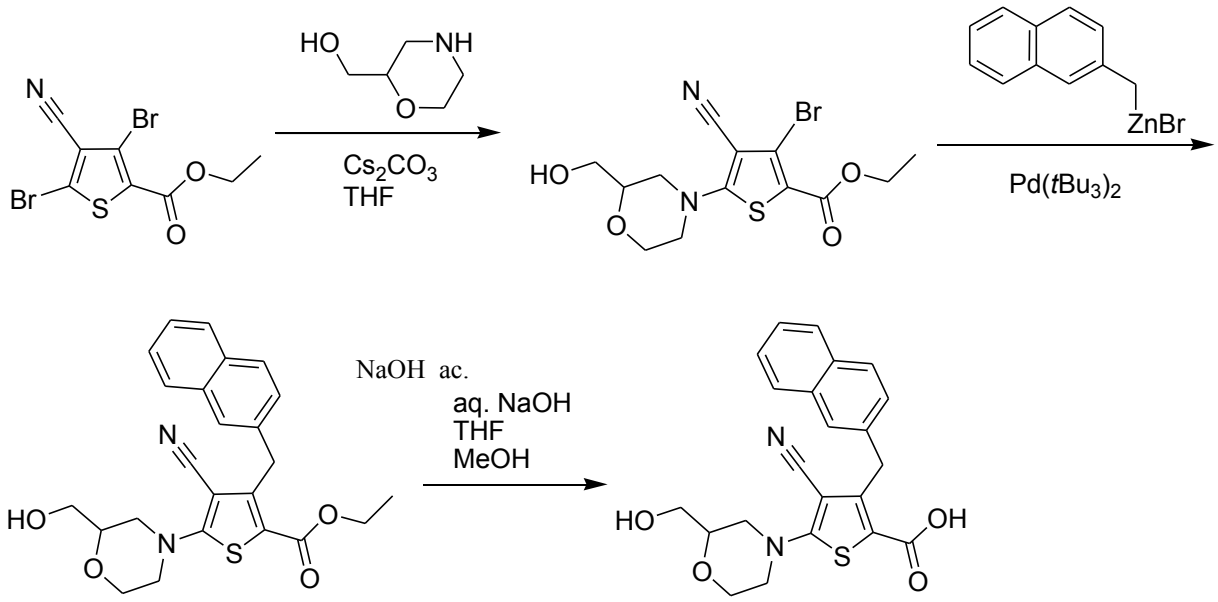
[00866] A una suspensión del ácido 3-[amino(4-diclorofenil)metil]-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofeno-2-carboxílico •HCl (186,0 mg, 0,4145 mmoles, preparado de acuerdo con el ejemplo 6) en metanol (8,09 ml, 0,101 moles) se agregó 10 M de formaldehído en agua (74,00 ul, 0,9119 mmoles), y cianoborohidruro de sodio (130 mg, 2,07 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente en argón durante 16 horas. Se agregó 10 M de formaldehído en solución acuosa (74,00 ul, 0,919 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,130 g, 2,07 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se templó la reacción con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se agregó EtOAc, las capas se separaron, se extrajeron nuevamente con EtOAc, los orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se agregó celite al filtrado, y se concentró al vacío. La purificación de carga seca mediante cromatografía de columna de gel de sílice (elución de gradiente: 100% de DCM hasta 8% de MeOH en DCM) dio el ácido 4-ciano-3-[(3,4-

diclorofenil)(dimetilamino)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen- 2-carboxílico racémico (134 mg, 68%) en forma de un sólido blancuzco. LC/MS: (FA) 440, 442, 444; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Se combinó con otro lote de 134 mg de racemato para HPLC quiral para obtener enantiómeros puros. Se purificó sobre IC 4.6X250 mm con 90/10/0.1 HEX/ETOH/DEA 10 uL. Inyección a 1,0 ml/min. durante 50 min. CD AT 254 nm para obtener enantiómeros separados como las sales de dietilamina. Cada compuesto Pico1 y Pico2 se disolvieron en forma separada en agua, se acidificaron hasta pH de 2 con solución de HCl 1N acuoso, se extrajeron con EtOAc, 3x, se combinaron los orgánicos y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío, se agregó agua, se liofilizó, durante toda la noche para recuperar el compuesto principal. Pico 1 (103 mg, sólido de color tostado, general 27% de rendimiento) LC/MS: (FA) 440, 442, 444; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Pico 2 (80 mg, sólido de color beige, general 20% de rendimiento) LC/MS: (FA) 440, 442, 444; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

[00867] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 49.

336	LC/MS: (FA) ES+ 440, 442, 444
351	LC/MS: (FA) ES+ 406, 408

[00868] **Ejemplo 50:** Síntesis del ácido 4-ciano-5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-3-(2-naftilmetil)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 297).



[00869] Paso 1: 3-bromo-4-ciano-5-(2-hidroximetil)morfolin-4-il]tiofen-2-carboxilato de etilo.

[00870] Se combinaron 3,5-dibromo-4-cianotiofen-2-carboxilato de etilo (0,360 g, 1,06 mmoles), carbonato de cesio (1,05 g, 3,21 mmoles), 2-hidroximetilmorfolina (137 mg, 1,17 mmoles), y tetrahidrofurano (4,5 ml, 36 mmoles) en un recipiente de presión de 15 ml equipado con una barra de agitación. El recipiente se cerró, y el rxn se calentó a 90°C con agitación durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El rxn se vertió en agua /solución salina. El recipiente de reacción se lavó con agua adicional, luego acetato de etilo, y estos se agregaron al templado el cual luego se transfirió a un embudo separador. La capa acuosa se extrajo 3X con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se agregó celite, se concentraron al vacío, y se secaron a alto vacío 30 minutos. Se purificó la carga seca mediante cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente: 0-60% EtOAc/hexanos) para dar 163 mg de sólido (41% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,1

Hz, 2H), 3,99-3,92 (m, 3 H), 3,69-3,58 (m, 2 H), 3,50 (dt, *J* = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,41 (dt, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 1H, en pico de H2O),3,15 – 3,08 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

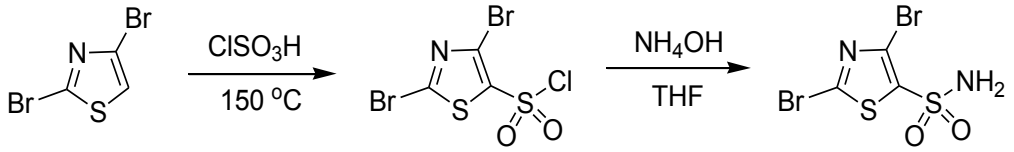
[00871] Paso 2: 4-ciano-5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-3-(2-naftilmetil)tiofeno-2-carboxilato de etilo y ácido 4-ciano-5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-3-(2-naftilmetil)tiofen-2-carboxílico

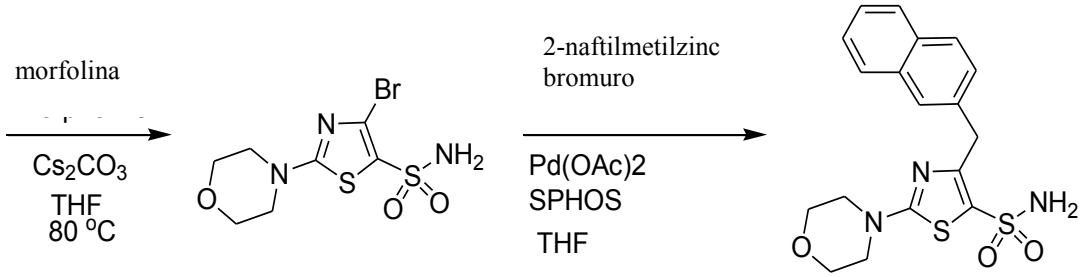
[00872] Se combinaron bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (16,44 mg, 0,03218 mmoles) y 3-bromo-4-ciano-5-(2-hidroximetil)morfolin-4-il]tiofen-2-carboxilato de etilo (161,0 mg, 0,4290 mmoles) en un matraz de base redonda seco equipado con una barra de agitación y septo. Se evacuó/ rellenó con argón 3X, luego se agregó solución 0,50 M de 2-naftilmetilzinc bromuro en tetrahidrofurano (1,72 ml, 0,858 mmoles) mediante una jeringa para dar una solución de color marrón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego a 60°C durante 1,5 horas. Se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (38,4 mg, 0,0751 mmoles) y se agregó solución 0,50 M de 2-naftilmetilzinc bromuro en tetrahidrofurano (1,29 ml, 0,644 mmoles), se desgasificó 2x y se inundó con argón, se calentó a 60°C 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y luego se templó con solución de NH4Cl saturado. Se transfirió la mezcla templada a un embudo separador, se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa una vez más con EtOAc, se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se agregó EtOAc y celite, se rotovapeó, se secó a alta vacío 3 minutos. Se purificó la carga seca en columna ISCO de 40 g (elución de gradiente: 0-55% EtOAc/hexanos) para obtener 119 mg de aceite de color amarillo (64% de rendimiento). LC/MS (AA) ES+437.

[00873] A 4-ciano-5-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-3-(2-naftilmetil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (0,116 g, 0,266 mmoles) en un rbf equipado con una barra de agitación se agregó

tetrahidrofurano (2,96 ml, 36,4 mmoles) y 1,000 M de hidróxido de sodio en agua (2,22 ml, 2,22 mmoles) y metanol (1,48 ml, 36,5 mmoles). La mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se templó con la adición de 2,5 ml de HCl 1N en agua hasta pH de 2, y se agregó EtOAc. Se transfirió al embudo separador, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa 2x con EtOAc, se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, se agregó celite, y se concentró al vacío. Se purificó la carga seca mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna ISCO de 40 g (elución de gradiente 0-20% de MeOH/ DCM) para dar 66 mg de sólido de color blanco (61% de rendimiento). LC/MS (FA) ES+409; ES-407; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,45 (br s, 1H), 7,88-7,77 (m, 3 H), 4,7 Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 2H), 3,94-3,77 (m, 3 H), 3,65-3,53 (m, 2 H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 11,3, 5,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 1H, superpone con pico de H_2O), 3,15 (td, *J* = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H).

[00874] Ejemplo 10: Síntesis de 2-morfolino-4-(naftalen-2-ilmetil)tiazol-5-sulfonamida (Compuesto 329)





[00875] Paso 1. Preparación de 2,4-dibromotiazol-5-sulfonil cloruro

[00876] A un matraz que contiene ácido clorosulfónico (51,0 ml, 767 mmoles) se agregó 2,4-dibromotiazol (10,2 g, 42,0 mmoles) con agitación durante 15 minutos. La solución resultante se calentó hasta 150 grados durante toda la noche. La reacción se templó vertiendo cuidadosa y lentamente sobre hielo (500 ml). El precipitador resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0/100→15/85) para dar 8,1 g (56 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo el cual se solidificó parcialmente. ^{13}C RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.04, 138.78, 131.81.

[00877] **Paso 2. Preparación de 2,4-dibromotiazol-5-sulfonamida**

[00878] A una mezcla de 2,4-dibromotiazol-5-sulfonil cloruro (3,17 g, 9,28 mmoles) en THF (51,4 ml) se agregó 33% de NH_4OH acuoso (24,1 ml, 278 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se colocó en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación se as capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→20/80) para dar 1,7 g (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 321, 323, 325. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,33 (s, 2H).

[00879] **Paso 3. Preparación de 4-bromo-2-morfolinotiazol-5-sulfonamida**

[00880] Una mezcla de 2,4-dibromotiazol-5-sulfonamida (0,515 g, 1,60 mmoles), morfolina (0,153 ml, 1,76 mmoles), THF (4,22 ml) y carbonato de cesio (1,56 g, 4,80 mmoles) en un tubo cerrado se

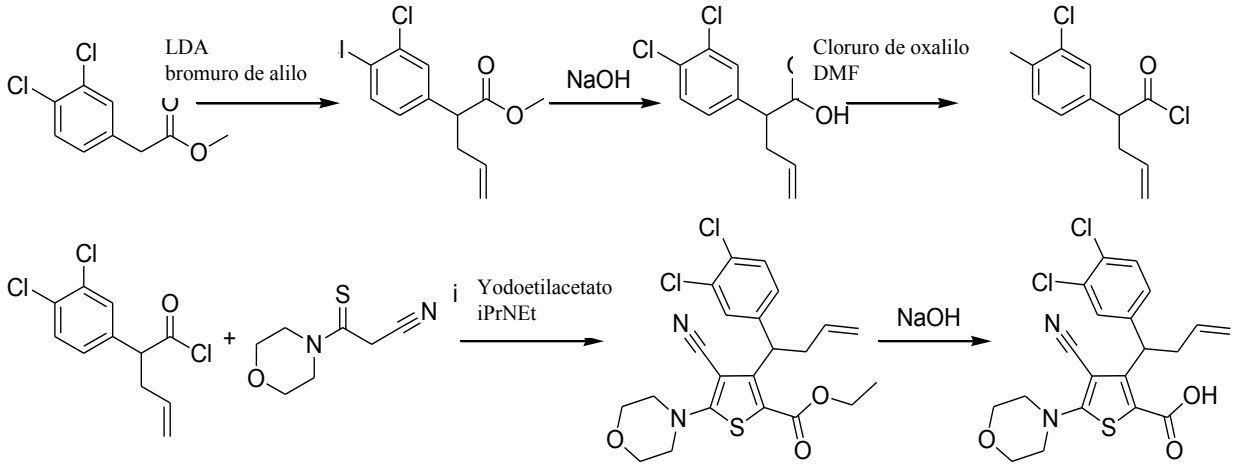
calentó hasta 80 grados durante 4 horas. La reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se colocó en acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→50/50) para dar 230 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 328, 330. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,76 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 4H).

[00881] Paso 4. Preparación de 2-morfolino-4-(naftalen-2-ilmetil)tiazol-5-sulfonamida

[00882] A un matraz seco se agregó 4-bromo-2-morfolinotiazol-5-sulfonamida (194 mg, 0,591 mmoles), THF (4,79 ml), paladio(II) acetato (1,33 mg, 0,00591 mmoles) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,85 mg, 0,0118 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y una solución 0,500 M de 2-naftilmetilzinc bromuro en THF (4,14 ml, 2,04 mmoles) se agregó a continuación gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se templó con cloruro de amonio saturado (10 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→40/60) el cual dio una mezcla del producto deseado con 4-bromo-2-morfolinotiazol-5-sulfonamida residual. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 51 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 390. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,85-7,77 (m, 4H), 7,71 (bs, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,35-3,32 (m, 4H).

[00883]

[00884] Ejemplo 51: Síntesis de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato (Compuesto 355).



[00885] Paso 1: A una solución de N,N-diisopropilamina (1,79 ml, 12,8 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml, 123 mmoles) se agregó 2,50 M de n-butillitio en hexano (4,68 ml, 11,7 mmoles) gota a gota a 0°C. La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. y luego se enfrió hasta -78°C. Una solución de 3,4-diclorofenilacetato de metilo (2,27 g, 10,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se agregó a la solución de LDA gota a gota mediante cánula. Después de 10 minutos de agitación, la reacción se entibió hasta 0°C durante 1 hora. La solución se retro enfrió hasta -78°C, y se agregó bromuro de alilo (2,24 ml, 25,9 mmoles) en una porción. En 10 minutos, la reacción se retro entibió hasta 0°C. Después de 1 hora de agitación, la reacción se templó con solución de NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación posterior sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente, 0-10% de EtOAc/hexanos) dio 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoato de metilo en forma de un aceite incoloro (2,47 g, 92,0% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz,

1H), 5,73 – 5,60 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 6,8 Hz, 1H), 5,12 – 4,98 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 1H).

[00886] **Paso 2:** A una solución de 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoato de metilo (2,47 g, 9,53 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2,00 g, 47,6 mmoles) en agua (15,0 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se acidificó mediante la adición de 12,0 M de ácido clorhídrico en agua (3,97 ml, 47,6 mmoles) a 0°C, y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar el ácido 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoico en forma de un jarabe de color amarillo (2,65 g, cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,76 – 5,59 (ddt, *J* = 17,0, 10,2, 6,8 Hz, 1H), 5,14 – 4,99 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,88 – 2,74 (dt, *J* = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 2,58 – 2,43 (dt, *J* = 14,3, 6,9 Hz, 1H).

[00887] **Paso 3:** A una solución del ácido 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoico (2,34 g, 9,53 mmoles) en cloruro de metileno (25,0 ml) se agregó cloruro de oxalilo (1,61 ml, 19,0 mmoles) seguido de N,N-dimetilformamida (73,8 ul, 0,953 mmoles). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la solución se concentró para dar 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoil cloruro en forma de un aceite de color amarillo (2,70 g, cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,73 – 5,57 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 2H), 4,06 – 3,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 1H).

[00888] **Paso 4:** A una solución de 2-(3,4-diclorofenil)pent-4-enoil cloruro (2,51 g, 9,53 mmoles) y 3-morfolin-4-il-3-tioxopropanonitrilo (1,62 g, 9,53 mmoles) en acetonitrilo (40,0 ml) en un matraz de base redonda de 100 ml se agregó N,N-

diisopropiletilamiina (1,82 ml, 10,5 mmoles), y la solución de color naranja/rojo profundo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla resultante se agregó N,N-diisopropiletilamina (4,15 ml, 23,8 mmoles) y a continuación yodoacetato de etilo (1,24 ml, 10,5 mmoles). El matraz se ajustó con condensador de reflujó y la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla se concentró y se distribuyó entre solución saturada de $NaHCO_3$ (aq) y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un jarabe de color oscuro. La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente 3-30% de EtOAc/hexanos dio 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (704 mg, 15,9% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 465, 467, 469; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 5,82 – 5,66 (ddt, J = 17,2, 10,1, 6,8 Hz, 1H), 5,62 – 5,50 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,16 – 5,08 (dd, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,04 – 4,94 (dd, J = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 4,35 – 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 4H), 3,59 – 3,48 (m, 4H), 3,10 – 2,99 (h, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 – 1,31 (m, 3H).

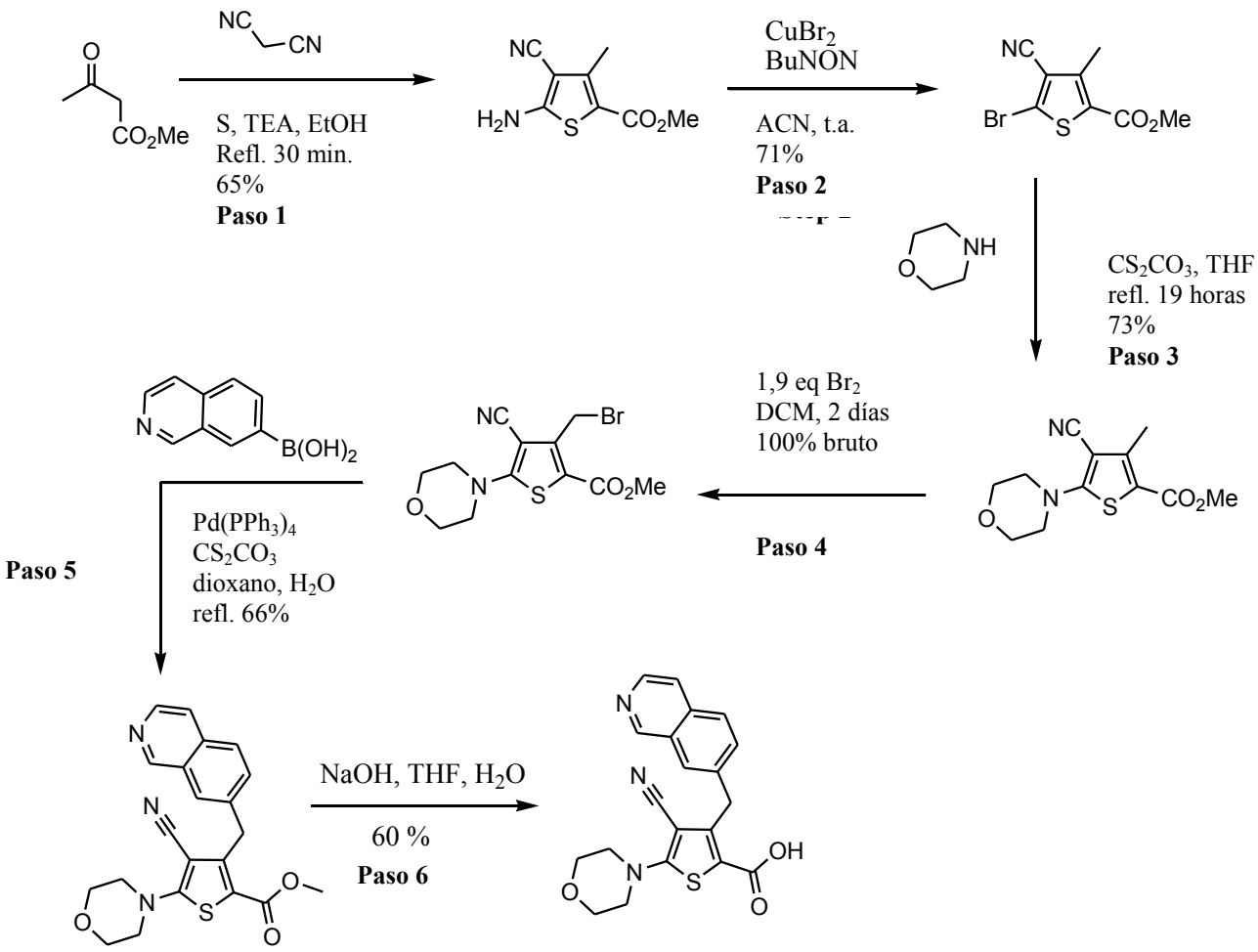
[00889] Paso 5: A una solución de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen- -2-carboxilato de etilo (0,211 g, 0,453 mmoles) en tetrahidrofurano (8,00 ml) se agregó 1,000 M de hidróxido de sodio en agua (10,0 ml) y metanol (4,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y la mezcla resultante se acidificó con solución de HCl conc. Hasta pH~2, y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar un jarabe de color púrpura. La purificación de la mezcla bruta sobre HPLC (AA, fase inversa) dio el ácido 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico en forma de un

sólido de color blanco (63 mg, 31,8% de rendimiento). LCMS: (AA) ES- 391, 393, 395; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 – 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,68 (m, 2H), 5,16 – 5,05 (dd, J = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 3,82 – 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,51 – 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,05 – 2,95 (m, 2H).

[00890] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 51.

307	LC/MS: (FA) ES- 412
308	LC/MS: (FA) ES- 413
321	LC/MS: (AA) ES+ 411, 413
326	LC/MS: (AA) ES+ 411
345	LC/MS: (FA) ES- 395
349	LC/MS: (FA) ES- 437
358	LC/MS: (FA) ES+ 399, 401
364	LC/MS: (FA) ES- 395
369	LC/MS: (AA) ES+ 411

[00891] Ejemplo 52: **Síntesis del ácido 4-ciano-3-(isoquinolin-7-ilmetil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 309).**



[00892] **Paso 1: Etil éster del ácido 5-amino-4-ciano-3-metil-tiofen-2-carboxílico:**

[00893] A una solución de metil éster del ácido 3-oxobutanoico (8,25 ml, 76,4 mmoles), malonitrilo (5,05 g, 76,4 mmoles) y azufre (2,45 g, 76,4 mmoles) en etanol anhidro (100 ml, 2000 mmoles) se agregó trietilamina (10,7 ml, 76,8 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El cristal resultante se recolectó por filtración y se lavó con MeOH, se secó al vacío para dar el producto (9,25 g, rendimiento 61,7%). LC/MS: (FA) ES- 195. ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 5,13 (s, br, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

[00894] **Paso 2: 5-bromo-4-ciano-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo:**

[00895] A una solución oscura de 5-amino-4-ciano-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (6,65 g, 33,9 mmoles) y bromuro de cobre (I) (15,1 g, 67,8 mmoles) en acetonitrilo anhidro (260 ml) se agregó lentamente nitrito de butilo (7,26 ml, 61,0 mmoles) durante 8 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 min. La mezcla se concentró en rotavapor para dar un residuo de color negro. El residuo se disolvió en DCM, se filtró a través de celite. El filtrado se rotavapeó con celite. El residuo recubierto con celite se cargó seco en una columna de gel de sílice y se cromatografió utilizando EtOAc/hexano (0/100 a 10/90) para dar un producto sólido de color blanco (6,29 g, rendimiento 71,4%). ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 3,89 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

[00896] Paso 3: **4-ciano-3-metil-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo:**

[00897] Una mezcla de 5-bromo-4-ciano-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (6,29 g, 24,2 mmoles), morfolina (2,53 g 29,0 mmoles) y carbonato de cesio (15,8 g, 48,4 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (110 ml) se calentó a reflujo durante 19 horas, y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se rotavapeó con celite. El celite recubierto se cargo seco en un cartucho de gel de sílice y se cromatografió utilizando MeOH/DCM (1/99) para dar un producto sólido de color blanco (4,70 g, rendimiento 73 %). LC/MS: (FA) ES$^+$ 267. ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 3,85 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 2,56 (s, 3H).

[00898] Paso 4: **3-(bromometil)-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo:**

[00899] A la solución de 4-ciano-3-metil-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,88 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (15 ml, 230 mmoles) se agregó una solución de bromo (0,409 g, 2,56 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5,0 ml, 78 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se evaporó a presión reducida y se secó al vacío para dar un producto bruto que se utilizó sin purificación posterior (0,658g, contenía 3,4% del material de partida, rendimiento del 96,6%). LC/MS: (FA) ES^+ 345, 347. ^1H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 4,83 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,62 (m, 4H).

[00900] Paso 5: 4-ciano-3-(isoquinolin-7-ilmetil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo

[00901] Una mezcla de 3-(bromometil)-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,128 g, 0,371 mmoles), ácido isoquinolin-7-borónico (101 mg, 0,584 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (21,4 mg, 0,0185 mmoles) y carbonato de cesio (0,242 g, 0,742 mmoles) se suspendió en 1,4-dioxano (8,0 ml, 100 mmoles) y agua (0,60 ml, 33 mmoles) en atmósfera de N_2 en un recipiente de 20 ml. El recipiente se tapó y se calentó hasta 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM y se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando MeOH/DCM (0/100 hasta 3/97) para dar un producto sólido (103 mg, 66,4 %). LC/MS: (FA) ES^+ 394. ^1H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 9,20 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,59 (m, 4H).

[00902] Paso 6: Ácido 4-ciano-3-(isoquinolin-7-ilmetil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico

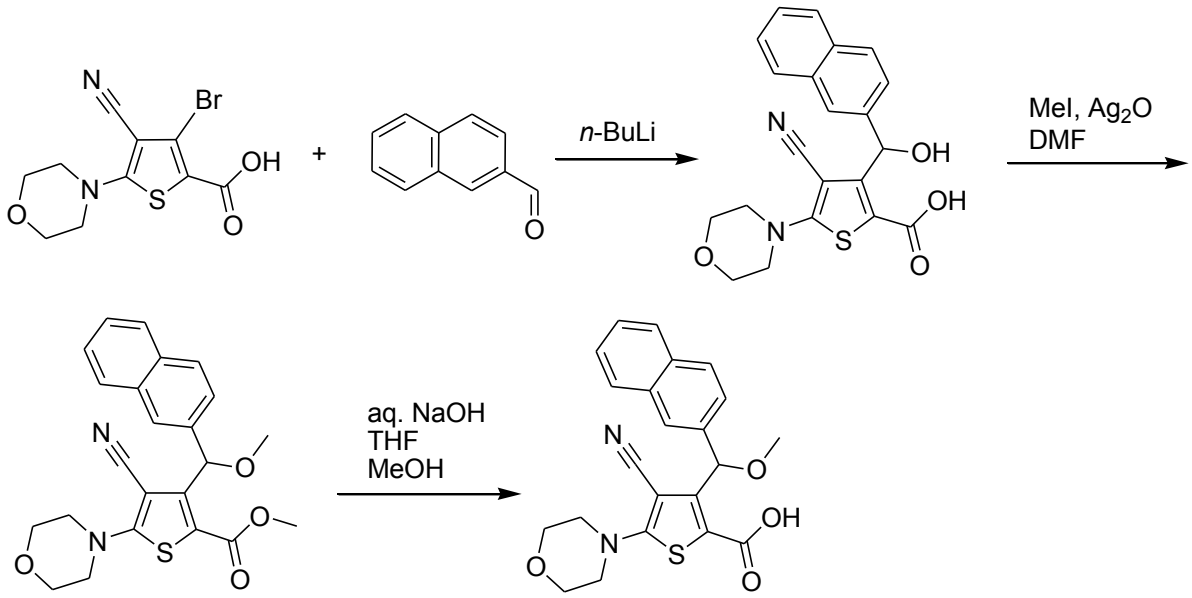
[00903] A la solución de 4-ciano-3-(isoquinolin-7-ilmetil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,103 g, 0,246 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 ml, 185 mmoles) se agregó 1,00 M de hidróxido de sodio en agua (3,80 ml, 3,80 mmoles), seguido de agua (4,0 ml, 220 mmoles) y metanol (4,0 ml, 99 mmoles). La solución homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó ácido acético (270 mg, 4,5 mmoles) y la mezcla se concentró en rotavapor. El residuo se disolvió en DCM-MeOH y a continuación se concentró con celite. La mezcla se cargo en un cartucho y se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando AcOH/MeOH/DCM (0/0/100 a0.5/4.5/95) para dar un producto sólido de color blanco (56,5 mg, rendimiento 60,3%). LC/MS: (FA) ES^+ 380; ES^- 378. ^{1}H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 9,23 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,53, 1,76 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,52 (m, 4H).

[00904] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 52.

287	LC/MS: (AA) ES- 395
293	LC/MS: (AA) ES- 395
295	LC/MS: (AA) ES- 395
301	LC/MS: (AA) ES+ 409
305	LC/MS: (FA) ES- 381
311	LCMS: (FA) ES+ 385; ES- 383
312	LC/MS: (FA) ES+ 386, 388; ES- 384, 386
315	LC/MS: (FA) ES+ 397
324	LC/MS: (AA) ES- 395
330	LC/MS: (FA) ES+ 382; ES- 380
343	LC/MS: (AA) ES- 395

359	LC/MS: (FA) ES+ 402, 404; ES- 401, 403
361	LC/MS: (AA) ES+ 409

[00905] **Ejemplo 53: Ejemplo de síntesis 3:** Síntesis del ácido 4-ciano-3-[metoxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 368).



[00906] **Paso 1: Ácido 4-ciano-3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico**

Una solución del ácido 3-bromo-4-ciano-5-morfolinotiofen-2-carboxílico (5,50 g, 17,3 mmoles) y 2-naftalenocarboxaldehído (8,12 g, 52,0 mmoles) en tetrahidrofurano (550 ml) se enfrió a -78°C durante 10 min., dando por resultado una suspensión de color blanco. Se agregó gota a gota 2,5M de n-butillitio en hexano (27,7 ml, 69,4 mmoles) gota a gota, dando por resultado una solución de color naranja. La solución se agitó a -78°C durante 10 min., luego el baño frío se eliminó y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución se templó mediante la adición de metanol (21 ml) y ácido acético (3,9 ml), y la mezcla resultante se dejó entibiar hasta

temperatura ambiente O/N. La mezcla se combinó con una corrida previa sobre una escala de 2,86 g del ácido carboxílico, se concentró al vacío, y azeotropeó con tolueno (2x50 ml). El sólido bruto se disolvió en MeOH, se agregó celite, se rotavapeó, se secó sobre O/N a alto vacío. El producto bruto se purificó utilizando carga seca mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna ISCO de 330 g (elución de gradiente 0-20% de (10% de AcOH en MeOH) en DCM) para dar 15,2 g de sólido que contiene 37% en peso de AcOH, para un rendimiento total del 92%. LC/MS (AA) ES-393; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,86 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 4H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 5,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,68 (m, 4H), 3,39 – 3,33 (m, 4H).

[00907] Paso 2: 4-ciano-3-[metoxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo

[00908] A un matraz de base redonda se agregó óxido de plata (I) (56,15 g, 0,2423 moles), ácido 4-ciano-3-[hidroxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico (15,17 g, 0,02423 moles), y N,N-dimetilformamida (66,2 ml), seguido de yoduro de metilo (53,7 ml, 0,863 moles). Se agregaron otros 10 ml de DMF, se sonicó hasta suspender/mezclar todo el sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas, luego se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un taco de celite, se concentró el filtrado al vacío, se azeotropeó con tolueno (10x 10 ml), DCM (20 ml), se secó sobre bomba de alto vacío. El material bruto se utilizó directamente en el próximo paso. LC/MS (AA) ES+423, ES+Na+445; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,97 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 – 3,69 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4 H), 3,43 (s, 3H).

[00909] Paso 3: Ácido 4-ciano-3-[metoxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico

[00910] A 4-ciano-3-[metoxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (10,56 g, 25 mmoles) en un

matraz de base redonda equipado con una barra de agitación se agregó tetrahidrofurano (278 ml) y 1,000 M de hidróxido de sodio en agua (208 ml, 208 mmoles). Se agregó metanol (139 ml) a la mezcla, y la mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución de HCl 1N acuoso para ajustar el pH hasta 2 y se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo separador, las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa 2x con EtOAc, se combinaron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se agregó celite, se rotavapeó, se secó a alto vacío durante 45 minutos. El material bruto se purificó utilizando una carga seca sobre una columna ISCO de gel de sílice de 330 g (elución de gradiente: 0-20% MeOH/DCM) para obtener el producto en forma de un sólido de color beige impuro (9,8g). Se tomaron 2 g, se redisolvieron en DCM, se agregó celite, se rotavapeó, se secó a alto vacío 45 min., se repurificó esta porción del producto sobre una columna de gel de sílice ISCO de 120 g (elución de gradiente: 0-12% MeOH/DCM) para obtener 2,0 g de producto de espuma de color beige (racemato). LC/MS (FA) ES-407; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 3H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 4H), 3,50 – 3,45 (m, 4H), 3,43 (s, 3H). La separación enantiomérica de los enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral sobre CHIRALPAK IC 4.6X250 mm con 85/5/10/0.1% de HEX/IPA/ETOH/DEA 10 uL. Inyección a 1,0 m/min. durante 50 minutos.

[00911] **Paso 4:** Ácido 4-ciano-3-[metoxi(2-naftil)metil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico•**Na**

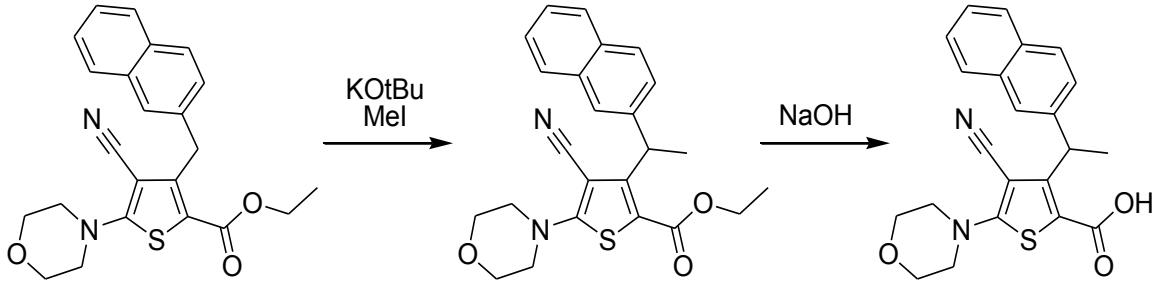
[00912] El ácido 4-ciano-3-[metoxi(2-naftilmetil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico (313,0 mg, 0,7663 mmoles) se suspendió en etanol (7,159 ml, 122,6 mmoles) y agua (2,071 ml, 114,9 mmoles) a temperatura ambiente. Se agregó lentamente 1,030 M de hidróxido de sodio en agua (744,0 ul, 0,7663 mmoles) y la solución resultante

se agitó durante 10 min. El solvente orgánico se eliminó al vacío. Se agregó 40 ml de agua, se liofilizó durante toda la noche para dar 322 mg de sólido de color ámbar (98% de rendimiento). LC/MS (FA) ES-407,5; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 3,68 – 3,65 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 4H).

[00913] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 53.

337	LC/MS: (FA) ES- 407

[00914] **Ejemplo 54: Síntesis de 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxilato de etilo (Compuesto 367).**



[00915] Paso 1: Un matraz de 1 litro se cargó con una barra de agitación con forma de huevo y 4-ciano-5-morfolin-4-il-3-(2-naftilmetil)tiofen-2-carboxilato de etilo (14,5 g, 35,7 mmoles). Al matraz se agregó N.N-dimetilformamida (240 ml) y la mezcla se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3). Al matraz se agregó tetrahidrofurano (60 ml), y la mezcla se agitó hasta que se tornó una solución de color amarillo claro. La solución se enfrió hasta ~-25 °C en un baño de hielo seco-acetona (la temperatura se controló activamente mediante la adición lenta de hielo seco entre -30~-40 °C). Se agregó gota a gota 1 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (42,8 ml) durante 3 minutos. La mezcla se

volvió púrpura pesado inmediatamente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 10 min. a esta temperatura. Se agregó yoduro de metilo (11,1 ml, 178 mmoles) durante 1 minuto. Al finalizar la adición la mezcla se tornó de color rojo claro. Después de agitar la mezcla resultante a 0°C durante 10 minutos, la reacción se templó mediante la adición de 10 ml de agua. Todos los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla resultante se distribuyó entre salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de solución de LiCl (aq), luego salmuera, se secaron y se concentraron para dar un jarabe de color amarillo. La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente 5-20% de EtOAc/ hexanos) dio 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (11,8g, 78,7% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 421; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,82 – 7,70 (dd, *J* = 15,4, 8,1 Hz, 2H), 7,50 – 7,37 (m, 3H), 5,82 – 5,67 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (qd, *J* = 6,1, 5,0, 3,1 Hz, 2H), 3,86 – 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,54 – 3,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,95 – 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,42 – 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00916] Paso 2: Se agitó 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxilato de etilo (13,3 g, 31,6 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (150 ml) hasta que la mezcla se tornó una solución transparente. A la solución se agregó 1,000 M de hidróxido de sodio en agua (158 ml). La mezcla turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y la solución acuosa resultante se acidificó mediante la adición de 12,0 M de ácido clorhídrico en agua (15,9 ml, 191 mmoles) a 0°C, y

luego se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinada se lavaron con solución de HCl 1M, se secaron, y se concentraron para dar 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (12,1g, 97,5% de rendimiento). Doscientos cincuenta gramos de la mezcla racémica se purificaron sobre HPLC de prep quiral para dar cada enantiómero (115 mg cada uno, >95% ee) (columna OJ, elución con 85/5/10/0.1% de hexano/iPrOH/EtOH/Et_2NH). LCMS: (AA) ES+ 393; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 – 7,76 (m, 3H), 7,76 – 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 5,90 – 5,74 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 3,52 – 3,43 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 4H), 1,91 – 1,80 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

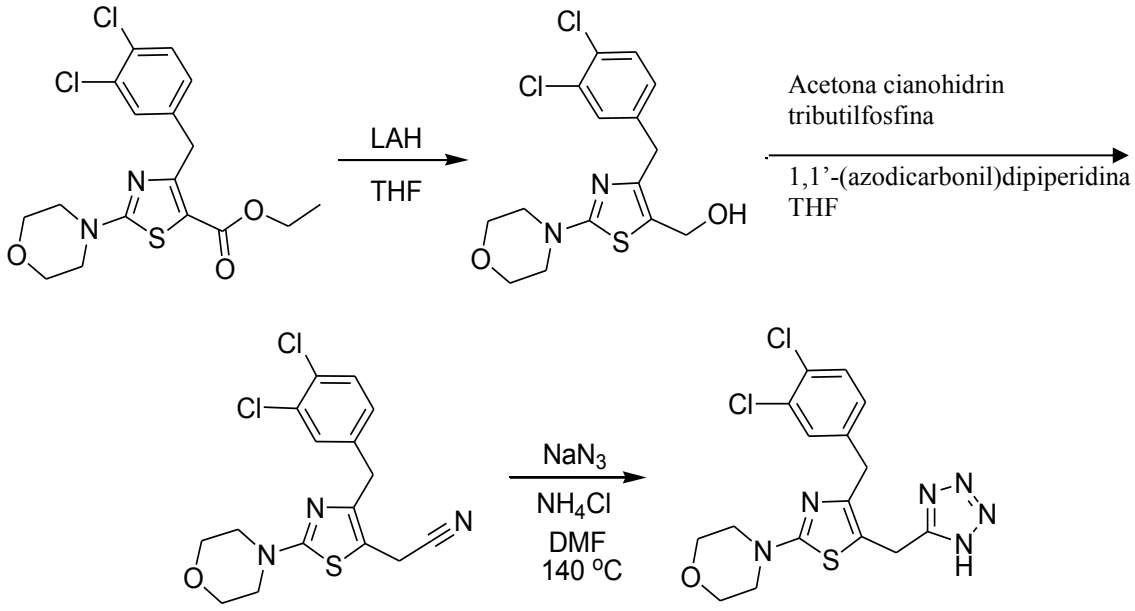
Paso 3: El enantiómero activo ácido 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxílico (780 mg, 1,99 mmoles) se suspendió en etanol (10,0 ml, 171 mmoles). A la mezcla se agregó 1,030 M de hidróxido de sodio en agua (2,00 ml, 2,06 mmoles). La mezcla se revolvió y se sonicó hasta que se tornó homogénea. La solución se concentró para dar el ácido 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftil)etil]tiofen-2-carboxílico•Na en forma de un sólido de color amarillo (785 mg, 95% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 393; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 – 7,72 (m, 3H), 7,72 – 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (ddd, J = 12,6, 4,9, 2,2 Hz, 3H), 6,20 – 6,06 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,40 – 3,32 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,88 – 1,78 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

[00917] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 54.

306	LC/MS: (FA) ES+ 423
313	LC/MS: (FA) ES+ 423
322	LC/MS: (FA) ES+ 425

333	LC/MS: (AA) ES+ 393
346	LC/MS: (FA) ES+ 369
363	LC/MS: (FA) ES+ 423
365	LC/MS: (FA) ES+ 425
366	LC/MS: (AA) ES- 409, 411, 413

[00918] **Ejemplo 55: Síntesis de 4-(5-((1H-tetrazol-5-il)metil)-4-(3,4-diclorobencil)tiazol-2-il)morfolina (Compuesto 350).**



[00919] **Paso 1. Preparación de (4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol**

[00920] A una solución de 4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo (4,92 g, 12,2 mmoles) en THF (100 ml) se agregó una solución 2,00 M de LAH en THF (12,9 ml, 25,8 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se templó agregando NH_4Cl saturado (26 ml) seguido de HCL 1M (26 ml). A continuación se agregó agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se

lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→100/0) para dar 2,87 g (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 359, 361. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,34-7,31 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 6,0, 2,0 Hz), 4,66 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,79-3,77 (m, 4H), 3,42-3,39 (m, 4H).

[00921] Paso 2. Preparación de 2-(4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)acetonitrilo

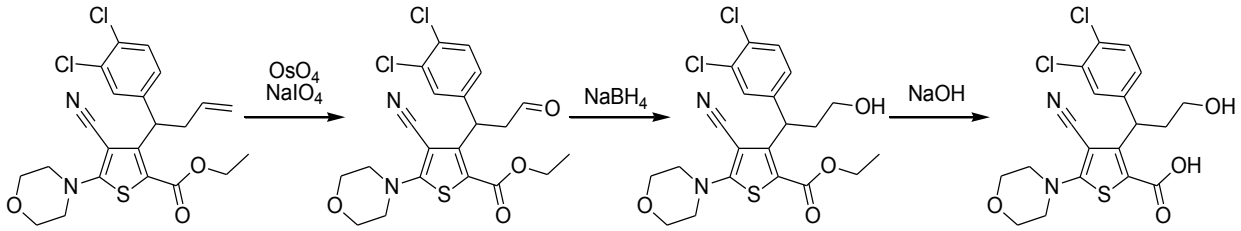
[00922] A una solución de (4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol (1,19 g, 3,31 mmoles) en THF (58,6 ml) se agregó cianohidrin acetona (0,454 ml, 4,97 mmoles), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,67 g, 6,62 mmoles) y tributilfosfina (1,65 ml, 6,62 mmoles) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM = 0/100→20/80) para dar 551 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. LC/MS (FA) ES+ 368, 370. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,35 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 6,0, 2,0 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 4H).

[00923] Paso 3. Preparación de 4-(5-((1H-tetrazol-5-il)metil)-4-(3,4-diclorobencil)tiazol-2-il)morfolina

[00924] A una solución de 2-(4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)acetonitrilo (87,0 mg, 0,236 mmoles) en DMF (0,74 ml) se agregó azida de sodio (21,6 mg, 0,332 mmoles) y NH_4Cl (17,8 mg, 9,53 mmoles) y la mezcla resultante se calentó hasta 140 grados durante toda la noche.

Se agregaron más azida de sodio (43 mg, 0,66 mmoles) y NH_4Cl (36 mg, 19 mmoles) y la reacción se calentó hasta 120 grados durante toda la noche. La reacción se enfrió y se colocó en acetato de etilo (25 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml).). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 5 mg (5% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 411. 413. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,41 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 4H), 3,32 (bs, 1H), 3,26-3,24 (m, 4H).

[00925] **Ejemplo 56: Síntesis del ácido 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-5-(morfolin-4-il)tiofen- -2-carboxílico (Compuesto 347).**



[00926] **Paso 1:** A una suspensión de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen- -2-carboxilato de etilo (247 mg, 0,531 mmoles) en 1,4-dioxano (6,00 ml) y agua (2,00 ml) se agregó metaperiodato de sodio (454 mg, 2,12 mmoles), 2,6-lutidina (246 ul; 2,12 mmoles) y 4% de tetróxido de osmio en agua (4:96, tetraóxido de osmio:agua, 64,9 ul, 0,0106 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró sobre un taco de celite y el sólido filtrado se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con solución de $NaHCO_3$ (ac) saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1N y salmuera, se secó,

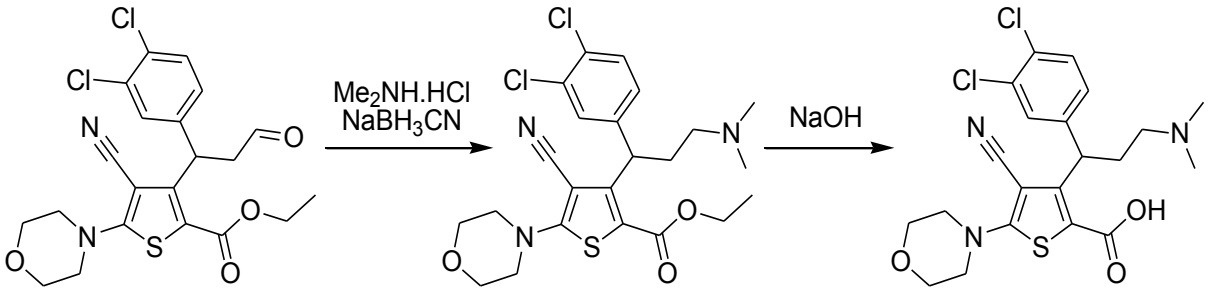
y se concentró. La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente 5-50% de EtOAc/hexanos dio 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-oxopropil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un jarabe de color amarillo (108 mg, 43,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 – 9,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 6,06 – 5,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,38 – 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 – 3,77 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,62 – 3,51 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 3H).

[00927] Paso 2: A una solución de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,107 mmoles) en etanol (1,00 ml) se agregó tetrahidroborato de sodio (4,05 mg, 0,107 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se templó con 1,00 M de ácido clorhídrico en agua (0,428 ml) y se distribuyó entre solución de $NaHCO_3$ (ac) saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar un sólido de color blanco. La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente 0-5% de MeOH) dio 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un jarabe incoloro (38 mg, 75,7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 – 7,35 (dd, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,76 – 3,65 (ddt, *J* = 13,0, 9,0, 4,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 2,69 – 2,58 (dd, *J* = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 2,56 – 2,43 (dt, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 2H), 1,44 – 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00928] **Paso 3:** A una solución de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-5-(morfolin-4-

il)tiofen-2-carboxilato de etilo (38,0 mg, 0,0810 mmoles) en tetrahidrofurano (1,00 ml) se agregó NaH 60% en aceite mineral (60:40, hidruro de sodio:aceite mineral, 3,56 mg, 0,0890 mmoles). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se distribuyó entre salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido de color amarillo. La purificación sobre HPLC (AA, fase inversa) dio el ácido 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxipropil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (6,5mg, 18,2% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 441, 443, 445; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 – 7,45 (s, 1H), 7,45 – 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 3,83 – 3,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,60 – 3,50 (q, *J* = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 3,50 – 3,41 (d, *J* = 3,2 Hz, 4H), 2,52 – 2,37 (m, 2H).

[00929] Ejemplo 57: Síntesis del ácido 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)propil]-5-(morfolin4-il)tiofen- -2-carboxílico (Compuesto 331).



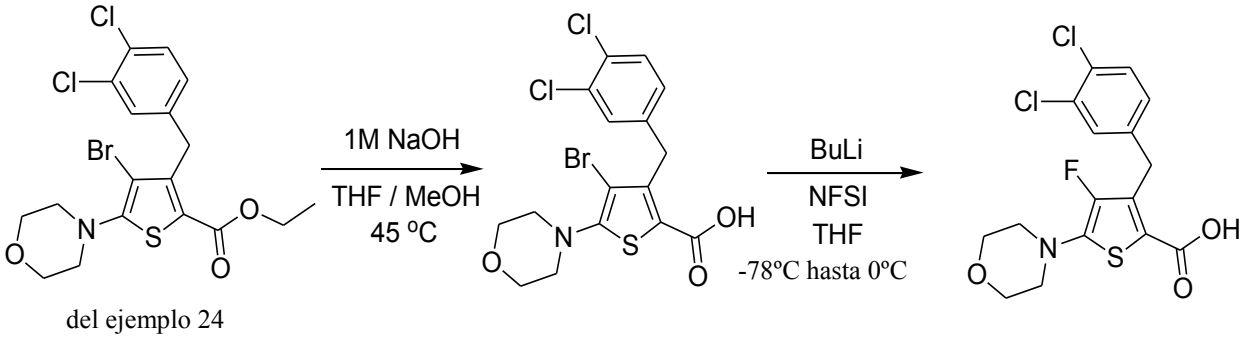
[00930] Paso 1: A una solución de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)but-3-en-1-il]-5-(morfolin-4-il)tiofen--2-carboxilato de etilo (38,0 mg, 0,0813 mmoles) (del ejemplo 56, paso 1) en metanol (1,00 ml) se agregó clorhidrato de dimetilamina (9,94 mg, 0,122 mmoles), acetato de sodio (8,00 mg, 0,0976 mmoles), y cianoborohidruro de sodio (6,13 mg,

0,0976 mmoles) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se distribuyó entre solución de $NaHCO_3$ (ac) saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente 0-15% de $MeOH/CH_2Cl_2$) dio 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)propil]-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un jarabe de color amarillo (29,0 mg, 71,8% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 496, 498, 500; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 – 7,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 5,54 – 5,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,38 – 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,76 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,58 – 3,49 (dd, *J* = 5,7, 4,0 Hz, 4H), 2,57 – 2,31 (m, 3H), 2,29 – 2,24 (s, 6H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00931] Paso 2: A una solución de 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)propil]-5-(morfolin-4-il)tiofen- -2-carboxilato de etilo (29,0 mg, 0,0584mmoles) en metanol (0,500 ml) se agregó 1,030 M de hidróxido de sodio en agua (284 ul, 0,284 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con 1,00 M de ácido clorhídrico e nagua (0,292 ml), se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con 10% de $MeOH/CHCl_3$ (x5). La capa orgánica combinada se secó y se concentró, y el jarabe/sólido de color blanco resultante se liofilizó para dar el ácido 4-ciano-3-[1-(3,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)propil]-5-(morfolin4-il)tiofen- -2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 95% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 468, 470, 472; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,63 – 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (s, 1H), 7,15 – 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,49 – 5,34 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,63 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,38 – 3,31 (dd, *J* =

6,2, 4,0 Hz, 4H), 3,13 – 2,97 (s, 1H), 2,85 – 2,73 (s, 1H), 2,72 – 2,60 (s, 6H), 2,56 – 2,52 (m, 1H).

[00932] Ejemplo 58: Síntesis del ácido 3-(3,4-diclorobencil)-4-fluoro-5-morfolinotiofen-2-carboxílico (compuesto 320)



del ejemplo 24

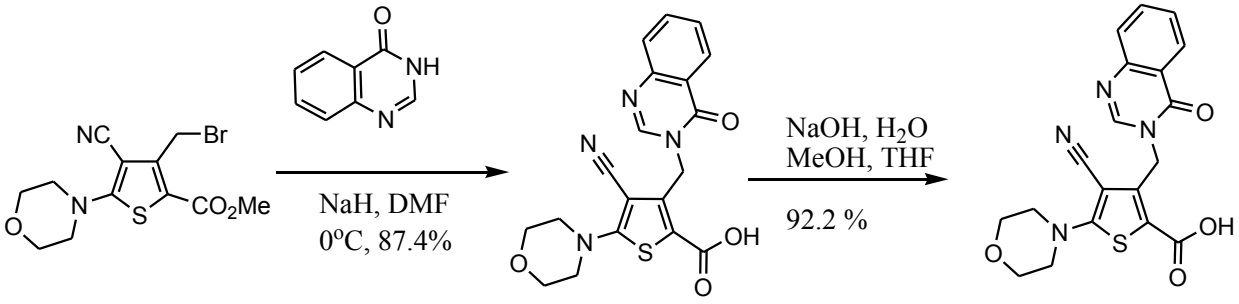
[00933] Paso 1. Preparación del ácido 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiofen-2-carboxílico

[00934] A una solución de 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiofen-2-carboxilato de etilo (109 mg, 0,227 mmoles) en THF (1,8 ml) y MeOH (0,37 ml) se agregó 1,00 M de NaOH acuoso (1,82 ml, 1,82 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante toda la noche. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó hasta pH = 3 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 92 mg (90% de rendimiento) de un sólido de color blanco el cual se utilizó como está en el próximo paso. LC/MS (AA) ES+ 450, 452, 454. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,21 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, 2,0 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,74-3,71 (m, 4H), 3,13-3,11 (m, 4H).

[00935] Paso 2. Preparación del ácido 3-(3,4-diclorobencil)-4-fluoro-5-morfolinotiofen-2-carboxílico

[00936] A una solución del ácido 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiofen-2-carboxílico (89,0 mg, 0,197 mmoles) en THF (3,00 ml) en un baño de hielo seco /acetona se agregó 1,60 M de BuLi en hexanos (0,271 ml, 0,434 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos a -78°C. Una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (93,3 mg, 0,296 mmoles) en THF (0,70 ml) se agregó a continuación y la reacción se dejó entibiar hasta 0°C. La reacción se templó con NH_4Cl saturado (5 ml) y acetato de etilo (15 ml) se agregó posteriormente. Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó hasta pH = 3 con HCl 1N. La capa acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→15/85) para dar 31 mg del producto. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 9 mg (10 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 390, 392. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,04 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 4,21 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,14-3,12 (m, 4H).

[00937] **Ejemplo 59: Síntesis del ácido 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil]tiofen-2-carboxílico (Compuesto 294).**



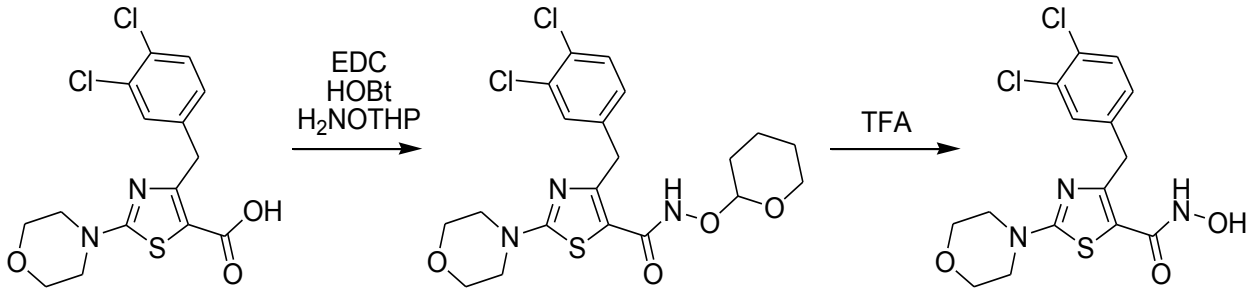
[00938] **Paso 1: 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil]tiofen-2-carboxilato de metilo.**

[00939] En atmósfera de N_2 se suspendió hidruro de sodio (23,0 mg, 0,910 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (3,0 ml, 39 mmoles), se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 10 min. Se agregó 4-hidroxiquinazolina (0,120 g, 0,821 mmoles) y la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., se enfrió con un baño de hielo. Se agregó 3-(bromometil)-4-ciano-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (0,203 g, 0,588 mmoles) y la solución rojiza-marrón se agitó con enfriamiento durante 40 min. La mezcla se templó con solución acuosa de NH4Cl saturado, se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua (3x) luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se rotavapeó para dar un sólido bruto. La cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando MeOH/DCM (0/100 hasta 5/95) dio un producto sólido (0,211 g, 87,4%). LC/MS: (FA) ES^+ 411. ^1H RMN (400MHz, *d*-cloroformo) δ 8,30 (m, 1H), 8,26 (s, 1H),7,68-7,76 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,83-3,85 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,62 (m, 4H).

[00940] **Paso 2: Sal de sodio del ácido 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[(4-oxoquinazolin3(4H)-il)metil]tiofen2-carboxílico.**

[00941] Se disolvió 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil]tiofen-2-carboxilato de metilo (0,139 g, 0,339 mmoles) en tetrahidrofurano (15,0 m l), agua (2,0 ml) y metanol (5,0 ml). Se agregó 1,00 M de hidróxido de sodio en agua (1,0 ml, 1,0 mmoles) y la solución homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se concentró en rotavapor para dar un sólido bruto de color blanco, se disolvió en H2O/MEOH (1/10, ~ 20 mL) y se concentró en rotavapor hasta una suspensión de color blanco (columna ~ 2 mL). La suspensión se filtró para recolectar el sólido, se secó en el liofilizador para dar un producto sólido de color blanco (0,132 g, rendimiento 92,2 %). LC/MS: (FA) ES^+ 397; ES^- 395. ^1H RMN (400MHz, *d4*-metanol) δ 8,37 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,03 Hz, 1H),7,78-7,82 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,78-3,81 (m, 4H), 3,47-3,50 (m, 4H).

[00942] **Ejemplo 60: Síntesis de 4-(3,4-diclorobencil)-N-hidroxi-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Compuesto 298).**



[00943] **Paso 1:** A una suspensión del ácido 4-(3,4-diclorobencil)-N-hidroxi-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico•Na(125 mg, 0,316 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (72,8 mg, 0,380 mmoles), y 1-hidroxibenzotriazol (51,3 mg, 0,380 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,50 ml) se agrego O-tetrahidropiran-2-

il)hidroxilamina (55,6 mg, 0,474 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se distribuyó entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (ac) y 10% de solución de LiCl (ac) (x2), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar 4-(3,4-diclorobencil)-N-hidroxi-2-(morfolin-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (153 mg, cuantitativo). LCMS: (AA) ES+ 472, 474, 476; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 5,01 – 4,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (td, *J* = 10,4, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 1,90 – 1,73 (m, 3H), 1,69 – 1,49 (m, 3H).

[00944] Paso 2: A una solución de 4-(3,4-diclorobencil)-N-hidroxi-2-(morfolin-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida (153 mg, 0,324 mmoles) en cloruro de metileno (1,50 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1,50 ml, 19,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución resultante se concentró y se distribuyó entre solución de $NaHCO_3$ (ac) saturado y CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2(x2). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró La purificación sobre columna de gel de sílice (elución de gradiente, 0-8% de MeOH/CH_2Cl_2) dio 4-(3,4-diclorobencil)-N-hidroxi-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (53 mg, 42,1% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 388, 390, 392; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47 – 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,14 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H),

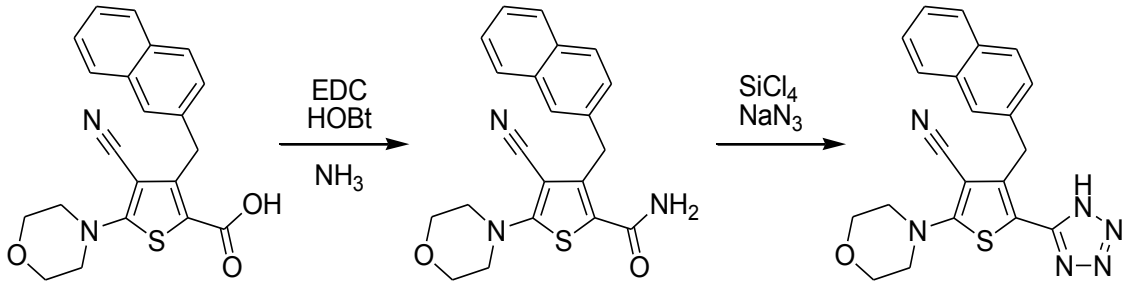
4,28 – 4,21 (s, 2H), 3,79 – 3,71 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,50 – 3,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,33 – 3,27 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H).

[00945] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 60.

334	LC/MS: (AA) ES+ 354

[00946]

[00947] **Ejemplo 61: Síntesis de 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftilmetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-carbonitrilo (Compuesto 316)**

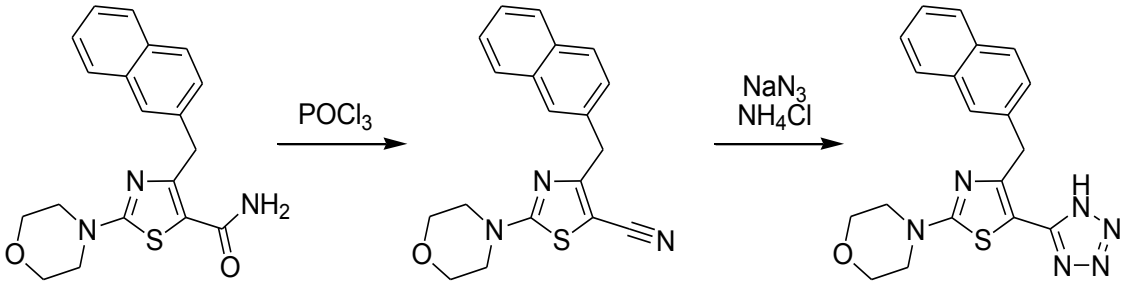


[00948] Paso 1: A una mezcla del ácido 4-ciano-5-morfolin-4-il-3-(2-naftilmetil)tiofeno-2-carboxílico•Na(255 mg, 0,637 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6,00 ml) se agregó 1-hidroxibenzotriazol hidrato (117 mg, 0,764 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (146 mg, 0,764 mmoles), y 0,500 M de amoníaco en 1,4-dioxano (3,18 ml, 1,59 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se distribuyó entre salmuera y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de solución de LiCl (ac) (x2), se secaron, y se concentraron para dar 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftilmetil]tiofen-2-carboxamida (compuesto 327) en forma de un sólido de color blanco (224 mg, 93,2% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 378; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 – 7,76 (td, *J* = 11,0, 6,6 Hz, 3H), 7,68 – 7,62 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (td, *J* =

6,8, 6,0, 3,7 Hz, 3H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 4,50 – 4,42 (s, 2H), 3,78 – 3,69 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,50 – 3,40 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H).

[00949] Paso 2: A una mezcla de azida de sodio (153 mg, 2,35 mmoles) en acetonitrilo (2,50 ml) en un tubo de microondas de 20 ml se agregó cloruro de silicio (IV) (89,9 ul, 0,783 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min., luego se agregó 4-ciano-5-(morfolin-4-il)-3-[1-(2-naftilmetil]tiofen-2-carboxamida (197 mg, 0,522 mmoles). El tubo se cerró y la reacción se calentó hasta 90°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió y se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un jarabe de color púrpura. a purificación sobre HPLC (AA, fase inversa, AA) dio 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftilmetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 20,9% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 403; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,67 – 7,61 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 4,63 – 4,57 (s, 2H), 3,85 – 3,76 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,57 – 3,48 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H).

[00950] **Ejemplo 62: Síntesis de 2-[4-(2-naftilmetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]morfolina (Compuesto 360)**



[00951] Paso 1: Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftilmetil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (229 mg, 0,648 mmoles) (para acoplamiento amida, véase el ejemplo 61 – paso 1) y cloruro de fosforilo (4,00 ml, 42,9 mmoles) se agitó a 80°C durante 30 min. La reacción se tornó lentamente homogénea. La solución resultante se concentró a presión reducida y se templó cuidadosamente con solución de NaOH 1N a 0°C. La mezcla resultante se distribuyó entre solución de NaOH 1N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftilmetil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (213 mg, 98% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 336; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,90 – 7,83 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 3H), 7,80 – 7,72 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 4,18 – 4,09 (s, 2H), 3,70 – 3,60 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,51 – 3,41 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H).

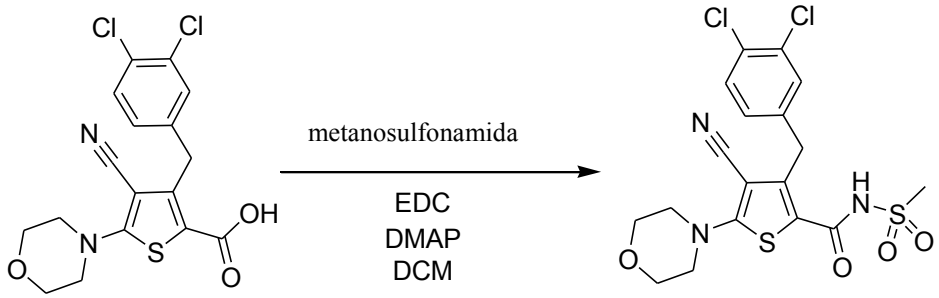
[00952] Paso 2: A una solución de 2-(morfolin-4-il)-4-(2-naftilmetil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (213 mg, 0,635 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se agregó azida de sodio (61,9 mg, 0,952 mmoles) y cloruro de amonio (102 mg, 1,90 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con solución 10% de LiCl (ac) (x2), se secó, y se concentró. La purificación sobre HPLC (fase inversa, AA) dio 2-[4-(2-naftilmetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]morfolina en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 43,7% de rendimiento). LCMS: (AA) ES+ 379; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 – 7,61 (m, 4H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 4,57 – 4,45 (s, 2H), 3,82 – 3,68 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,53 – 3,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H).

[00953] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de materiales de partida apropiados en un método análogo al del ejemplo 62.

356	LC/MS: (AA) ES+ 378

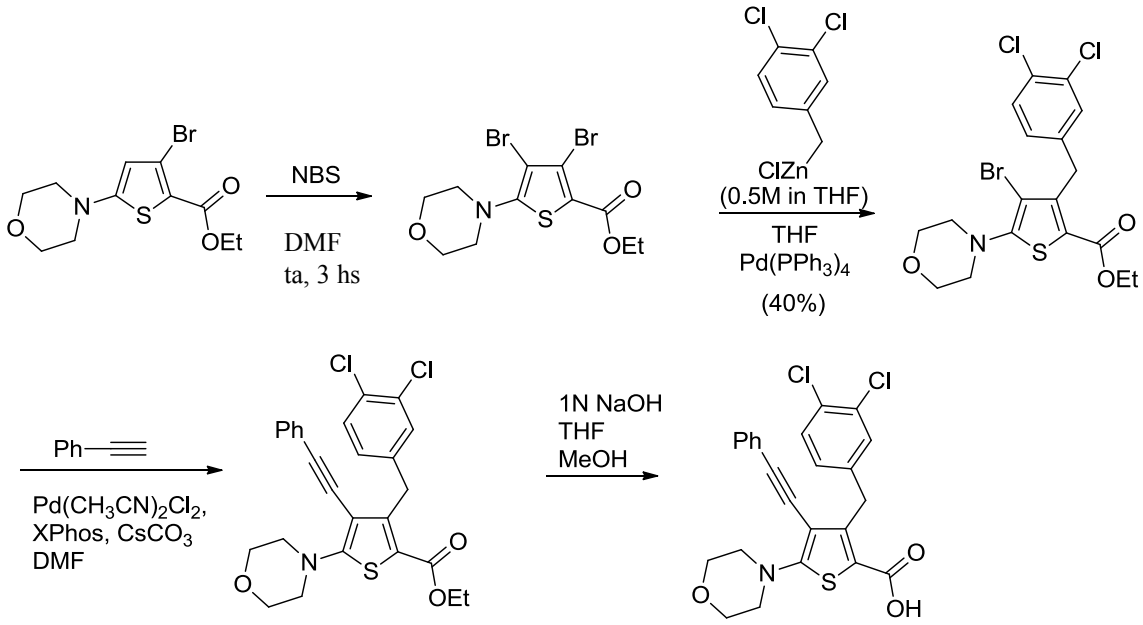
[00954]

[00955] **Ejemplo 63: Síntesis de 4-ciano-3-(3,4-diclorobencil)-N-(metilsulfonil)-5-morfolinotiofen-2-carboxamida (compuesto 352)**



[00956] A una mezcla del ácido 3-(3,4-diclorobencil)-5-morfolinotiofen-2-carboxílico (291 mg, 0,732 mmoles), en DCM (5,0 ml) se agregó metanosulfonamida (87,1 mg, 0,916 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (176 mg, 0,916 mmoles), y N,N-dimetilaminopiridina (103 mg, 0,842 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con DCM (10 ml), HCl 1N (3 ml) y con agua (3 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→20/80) para dar 250 mg del producto bruto. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 70 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 474, 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 7,45 (d, 1H, J = 2,0 Hz)), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,18 (s, 3H).

[00957] **Ejemplo 64: Síntesis del ácido 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)-4-(feniletinil)tiofen-2-carboxílico (Compuesto 296).**



[00958] **Paso 1:** 3,4-dibromo-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo.

[00959] A una solución desgasificada de 3-bromo-5-morfolin-4-iltiofen-2-carboxilato de etilo (0,688 g, 2,15 mmoles) en DMF (14 ml, 180 mmoles) se agregó N-bromosuccinimida (0,7648 g, 4,297 mmoles) gota a gota en forma de una solución en DMF desgasificado (4,1 ml, 52 mmoles). La mezcla se envolvió en una lámina de metal para protegerla de la luz ambiental, y la reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de solución de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml) y luego se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Cromatografía flash (eluyente: 0-25% EtOAc:hexano) dio

3,4-dibromo-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (593 mg, rendimiento 69%). LCMS: (FA) ES+ 398, 400, 402; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 4H), 3,24 – 3,10 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00960] **Paso 2:** 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo

[00961] Un recipiente de reacción que puede cerrarse que contiene una suspensión de 3,4-dibromo-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,560 g, 1,40 mmoles), 0,500 M de 3,4-diclorobencilzinc cloruro en THF (3,368 ml, 1,684 mmoles) y THF (2,06 ml, 25,4 mmoles) se purgó mediante vacío/retrollenado con argón. A esta suspensión se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (81,07 mg, 0,07016 mmoles), el recipiente se tapó, y la suspensión de color negro resultante se agitó a 95°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se adsorbió hasta celite al vacío, y el sólido que se obtuvo de este modo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: 0-15% EtOAc:hexano) para dar 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (323 mg, 50%). LCMS: (FA) ES+ 478, 480, 482; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 4H), 3,17 – 3,12 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00962] **Paso 3:** 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-(feniletinil)-tiofen-2-carboxilato de etilo

[00963] A una suspensión de 4-bromo-3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,125 g, 0,000222 moles),), XPhos (0,0172 g, 0,0000362 mol), CsCO3 (0,199 g, 0,000612 moles) y fenilacetileno (0,146 ml, 0,00133 moles) en DMF (1,2 mL, 0,015 mol) se agregó

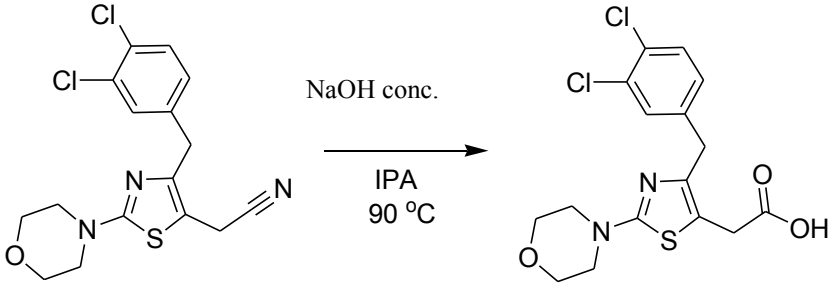
bis(acetonitrilo)paladio(II) cloruro (0,00288 g, 0,0000111 moles) y la mezcla se calentó a 50°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (15 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó utilizando una carga seca sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 0-30% EtOAc:hexano) para dar 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)-4-(feniletinil)tiofen-2-carboxilato de etilo (45 mg, 40% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+ 500, 501, 502; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 5H), 7,20 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,74 (m, 4H), 3,57 – 3,52 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00964] **Paso 4:** Ácido 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)-4-(feniletinil)-tiofen-2-carboxílico

[00965] A una suspensión de 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-(feniletinil)-tiofen-2-carboxilato de etilo (0,041 g, 0,082 mmoles en THF (2,00 ml, 24,6 mmoles) y metanol (0,37 ml, 9,1 mmoles) se agregó 1,000 M de hidróxido de sodio en agua (1,684 ml, 1,684 mmoles) y la mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El pH se ajustó cuidadosamente hasta 3,0 mediante la adición de HCl 1N (se monitoreó en tiempo real con un medidor de pH), y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (15 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. Cromatografía de columna (eluyente: 0-5% MeOH:DCM) dio el ácido 3-(3,4-diclorobencil)-5-(morfolin-4-il)-4-(feniletinil)tiofen-2-carboxílico (30 mg, 78% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+ 472,

473, 474; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 5H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,81 – 3,68 (m, 4H), 3,56 – 3,42 (m, 4H).

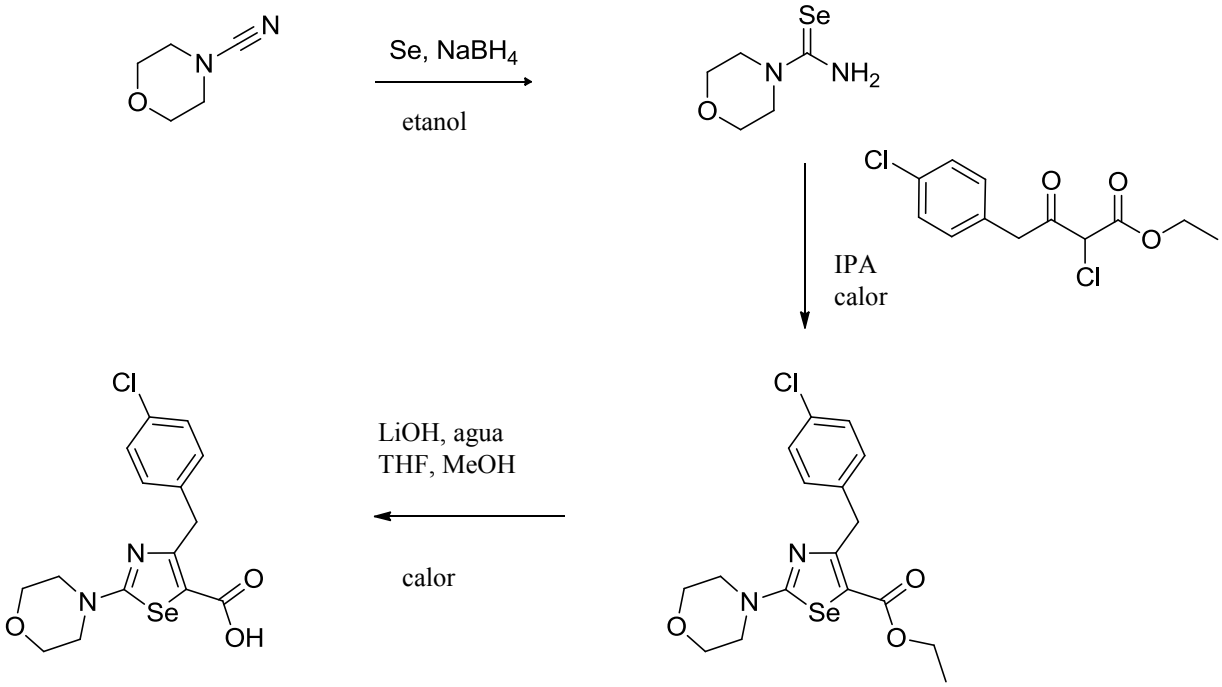
[00966] Ejemplo 65: Síntesis del ácido 2-(4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)acético (compuesto 348)



del ejemplo 65 anterior

[00967] A una solución de 2-(4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinotiazol-5-il)acetonitrilo (165 mg, 0,448 mmoles) en IPA (4,88 ml) se agregó 50% de NaOH acuoso (1,68 ml, 44,8 mmoles) y la solución resultante se calentó hasta 90 grados durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 0/100→20/80) para dar 120 mg del producto. Este material se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar 16 mg (9 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 387, 389. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 3,78 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 4H).

[00968] Ejemplo 66: Síntesis del ácido 4-(4-clorobencil)-2-morfolino-1,3-selenazol-5-carboxílico (compuesto 370)



[00969] Paso 1: Morfolina-4-carboxelenoamida

[00970] En un matraz de base redonda equipado con una barra de agitación se agregaron metal de selenio (4,00 g, 49,4 mmoles) y etanol (50 ml). La mezcla se enfrió en un baño helado y se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se agregaba lentamente tetrahidroborato de sodio (2,01 g, 53,1 mmoles). El gas se evolucionó y el selenio se disolvió lentamente. Después que había cesado la evolución de gas, se agregó lentamente 4-morfolincarbonitrilo (2,77 g, 24,7 mmoles) seguido de clorhidrato de piridina (11,4 g, 98,7 mmoles). La mezcla oscura resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción grisácea se templó con agua (~250 ml) y la mezcla se agitó brevemente, luego se transfirió a un embudo separador. La mezcla se

extrajo con diclorometano (3x). Los extractos se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio. Los insolubles se filtraron y el filtrado se evaporó para dejar un sólido de color rosa claro el cual se agitó con agua y luego se filtró. El sólido recolectado se lavó con acetato de etilo y los lavados se combinaron, luego se evaporaron para dejar 80 mg (2% de rendimiento) del producto en forma de un sólido color rosa claro. LC/MS (FA) ES+ 195. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,15 - 7,71 (br s, 2H), 3,94 - 3,61 (br s, 4H), 3,60 - 3,51 (t, J = 4,9 Hz, 4H).

[00971] **Paso 2: 4-(4-clorobencil)-2-morfolino-1,3-selenazol-5-carboxilato de etilo.**

[00972] En un matraz de base redonda se colocaron 2-cloro-4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (84,4 mg, 0,3069 mmoles), alcohol isopropílico (5 ml), y morfolina-4-carboselenoamida (80,0 mg, 0,414 mmoles). La mezcla resultante se llevó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno (todos los sólidos se disolvieron para dar una solución de color rosa pálido transparente). Después de aproximadamente 1 hora de reflujó, el análisis de TLC indicó que todos los materiales de partida habían sido consumido con la producción de un producto principal. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. El solvente se eliminó en el rotovap luego el residuo se disolvió en diclorometano mínimo y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente 100% de hexano a 35% de acetato de etilo) para dar 35 mg (28% de rendimiento) del producto en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 413/415/417. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,37 - 7,23 (m, 4H), 4,25 - 4,14 (m, 4H), 3,72 - 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,50 - 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,27 - 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00973] Paso 3: Ácido 4-(4-clorobencil)-2-morfolino-1,3-selenazol-5-carboxílico

[00974] El compuesto 4-(4-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-1,3-selenazol-5-carboxilato de etilo (35,0 mg, 0,0846 moles) se colocó en un matraz de base redonda equipado con una barra de agitación. Se agregaron tetrahidrofurano (1,00 ml) y metanol (0,1 moles) y la mezcla se agitó para dar una solución de color amarillo claro. Una solución de hidróxido de litio en agua (2,0 M, 0,423 ml, 0,846 mmoles) se agregó en una porción única, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis de LCMS de la reacción indicó que el material de partida todavía quedó; sólo una pequeña cantidad del mismo había sido hidrolizado al producto. Se agregaron tetrahidrofurano adicional (2 ml) e hidróxido de litio en agua (2,0 M, 0,423 ml, 0,846 mmoles) y la reacción se calentó durante toda la noche a 50°C en una atmósfera de nitrógeno. El análisis LCMS indicó que la reacción se completó en un 90%. La reacción se calentó a 60°C durante otras 8 horas. El análisis LCMS indicó hidrólisis completa. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de solución salina, y se acidificó con ácido acético diluido con buena agitación. Se formó un precipitador de color blanco el cual se tornó granular con agitación. El producto se aisló sobre un embudo fritado, se lavó con agua, y se secó a 40°C durante toda la noche para dar 29,2 mg (89% de rendimiento) del producto en forma de un polvo de color blanco. LC/MS (FA) ES+ 385/387/389. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,73 – 12,44 (br s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 4H), 4,26 – 4,18 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,49 – 3,39 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H).

[00975] **Ejemplo de formulación 1 (cantidad por comprimido)**

(1)	Compuesto obtenido en el ejemplo 1	10,0 mg
(2)	lactosa	60,0 mg
(3)	almidón de maíz	35,0 mg
(4)	gelatina	3,0 mg
(5)	estearato de magnesio	2,0 mg

[00976] Una mezcla de 10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el ejemplo 1, 60,0 mg de lactosa y 35,0 mg de almidón de maíz se granuló a través de un tamiz de malla de 1 mm utilizando 0,03 ml de una solución acuosa al 10% en peso de gelatina (3,0 mg de gelatina), después de lo cual los gránulos se secaron a 40°C y se filtraron nuevamente. Los gránulos obtenidos se mezclaron con 2,0 mg de estearato de magnesio y se comprimieron. Los comprimidos centrales se recubrieron con un recubrimiento de azúcar que contiene una suspensión de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga y se lustró con cera de abejas para dar los recubrimientos de azúcar.

[00977] **Ejemplo de formulación 2 (dosis por comprimido)**

(1)	Compuesto obtenido en el ejemplo 1	10,0 mg
(2)	lactosa	70,0 mg
(3)	almidón de maíz	50,0 mg
(4)	almidón soluble	7,0 mg
(5)	estearato de magnesio	3,0 mg

[00978] Se granularon 10,0 mg del compuesto que se obtuvo en el ejemplo 1 y 3,0 mg de estearato de magnesio utilizando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (7,0 mg de almidón soluble), después de lo cual estos gránulos se secaron y se mezclaron con 70,0 mg de lactosa y

50,0 mg de almidón de maíz. Esta mezcla se comprimió para dar comprimidos.

[00979] **DATOS BIOLÓGICOS:**

[00980] **Ensayos enzimáticos de P13K y VPS34**

[00981] **Clonación, expresión, y purificación de P13Ks y VPS34**

[00982] Las subunidades catalíticas de las P13Ks se clonan dentro de o bien pDEST8(p110 alfa) o pDEST10(p110beta, p110delta, y p110gamma) como proteínas de fusión marcadas His N-terminal utilizando el sistema Gateway (Invitrogen, catálogo 11804-010 para pDEST8 yd 11806-015 para pDEST10). Las secuencias se verificaron antes de la expresión de la proteína recombinante utilizando el sistema de expresión del baculovirus con tecnología Gateway®. Los números de acceso para las subunidades son los siguientes:

p110 alfa (GB:U79143)

p110beta (GB:S67334)

p110delta (GB: U86453)

p110gamma (GB: X83368)

[00983] Las subunidades reguladoras de las P13Ks se clonan en pDEST8 como una proteína sin marcar utilizando el sistema Gateway (Catálogo # 11804-010). Las secuencias se verificaron antes de la expresión de la proteína recombinante utilizando el sistema de expresión del baculovirus con tecnología Gateway®. Los números de acceso para las subunidades son los siguientes:

p85 alfa (GB: BC030815)

p101(GB: AB028925)

[00984] La VPS34 (número de acceso GB:BC033004) se clona en pDEST20-Thombin como proteínas de fusión marcada GST N-terminal utilizando el sistema Gateway (Invitrogen, catálogo # 11804-013). Las secuencias se verificaron antes de la expresión de la proteína recombinante utilizando el sistema de expresión del baculovirus con tecnología Gateway®.

[00985] Para la expresión de los complejos p 100, el p85 (MOI de 4) se coinfecta con p110 alfa, beta, y delta respectivamente (1MOI) en células SF9 y se cosecho a 60 horas pos coinfección. El P110 gamma se infectó a 1 MOI y se cosechó a 60 horas pos infección.

[00986] Para la purificación, las P13Ks se purificaron por Ni-NTA Agarose (Qiagen #30250) seguido de Mono Q 10/100 GL (Ge Healthcare #17-5167-01). La VPS34 se purifica por Glutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03) seguido de HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)

[00987] Para expresión la VPS34 se infectó a 1 MOI en células SF9 y se cosechó 72 horas pos infección.

[00988] Para purificación, la VPS34 se purifica por Glutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03) seguido de HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)

[00989] **Condiciones de ensayo de la P13K y VPS34**

[00990] 1) método de ensayo enzimática P13K alfa humano

[00991] compuestos de 0,5 ul en DMSO se agregan a los pocillos de una placa microtítulo de 384 pocillos (Corning 3575). A temperatura ambiente: 10ul de buffer de reacción de PI3K (50 mM Hepes, 5mM DTT, 150mM NaCl, 10mM beta-glicerofosfato, 10mM MgCl2, 0,25mM colato de sodio y

0,001% de CHAPS, pH 7,00) que contiene ATP (25uM, Promega) se agrega seguido inmediatamente de 10ul de buffer de reacción de PI3K que contiene di-C8 PI(4,5)P2 (3,5uM, CellSignals) y PI3Kalfa (0,4875nM, Millennium Protein Sciences Group) y la mezcla se incuba con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación 5ul de mezcla de detención de PI3K (50mM Hepes, 5mM DTT, 150 mM NaCl, 0,01% Tween-20, 15 mM EDTA y 25nM biotin-PI(3,4,5)P3 (Echelon) se agrega para templar la reacción seguido inmediatamente de la adición de 5ul de mezcla de detección HTRF (50mM Hepes, 5mM DTT, 150 mM NaCl, 0,01% Tween-20, 40mM KF, 10nM GST:GRP-1 PH dominio (Millennium Protein Sciences Group), 15nM estreptavidina-XL (CisBio) y 0,375nM de anticuerpo anti-GST Eu++ (CisBio) a pH 7,00). Las placas se incuban a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación y luego se leen en un lector BMG PheraStar Plus.

[00992] 2) las isoformas de P13K beta, delta, y gamma humanas se ensayan utilizando el procedimiento que se describe para P13K alfa anterior pero con los siguientes cambios: PI3K beta (5,25nM), PI3K delta (0,75nM) and PI3K gamma (5nM). Todas las isoformas suministradas por Millennium Protein Science Group.

[00993] 3) la VPS34 se ensayó utilizando Adapta ™ Universal Kinase Assay Kit (Invitrogen).

[00994] 4) método de ensayo enzimático de VPS34 humana.

[00995] compuestos de 100 nl en DMSO se agregan a los pocillos de una placa microtítulo de 384 pocillos (Greiner 780076). A temperatura ambiente: 5ul de buffer de reacción de VPS34 (buffer de ensayo Invitrogen Q (se diluyó 1 en 5 con agua nanopura) más 2mM DTT y 2mM MnCl2) que contiene ATP (20uM, Promega) y 200uM de sustrato PI-PS

(Invitrogen PV5122) se agrega seguido inmediatamente por 5 ul de buffer de reacción de VPS34 (como el anterior) que contiene VPS34 (5nM, Millennium Protein Sciences Group) y la mezcla se incuba con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego 5ul de mezcla de detección-detención de VPS34 (según instrucciones del kit de ensayo Invitrogen Adapta (PV5009) (contiene buffer de templado quinasa, buffer de TR-FRET, anticuerpo Adapta Eu anti-ADP y trazador Alexa Fluor 647 ADP)) se agrega para templar la reacción. Las placas se incuban a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación y luego se leen en un lector BMG PheraStar Plus.

[00996] Para los métodos de ensayo que se describieron anteriormente, la inhibición porcentual del compuesto de ensayo, en varias concentraciones, se calcula con relación a las muestras tratadas con control (DMSO y EDTA) La concentración del compuesto versus las curvas de inhibición porcentual se ajustan para generar los valores IC_{50}. Un experto en la técnica apreciará que los valores generados o bien como inhibición de porcentaje en una única concentración o los valores de IC_{50} están sujetos a variación experimental.

[00997] **Ensayos de célula P13K**

[00998] **1) Ensayo western en célula**

[00999] El ensayo pSer473 AKT LI-COR In-Cell Western es un ensayo inmunofluorescente cuantitativo que mide la fosforilación de serina 473 AKT (pSer473 AKT) en las líneas celulares tumorales WM266.4 y SKOV3 en cultivo celular.

[001000] Las células WM266.4 se propagan en medio esencial mínimo (MEM) (Invitrogen) que contiene L-glutamina, 10% de suero bovino fetal, 1 mM de MEM piruvato de sodio, y 0,1 mM de MEM aminoácidos no esenciales y las células

SKOV3 se propagan en medio McCoy's 5A (modificado) (Invitrogen) que contiene L-glutamina y 10% de suero bovino fetal. Ambas líneas celulares se mantienen en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2. Para el ensayo pSer473 AKT LI-COR In-Cell Western, las células 1.5 x 10^4 WM266.4 and 1.5 x 10^4 SKOV3 se cultivan en 100 µl de medio por pocillo en placas Optilux de 96 pocillos de base transparente, pared de color negro tratada con cultivo tisular (BD Biosciences) durante 16 a 20 horas. Antes de la adición de los compuestos, los medios celulares se eliminaron y se reemplazaron con 75 ul de medio fresco. Los compuestos de ensayo en DMSO se diluyeron 1:100 en medio. Los compuestos de ensayo diluidos se agregan a las células (25 ul por pocillo) en diluciones de 3 veces con un rango de concentración final de 0,0015 a 10 uM. Las células se incuban durante 2 horas en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2. Inmediatamente después de la incubación del compuesto, todo el líquido se elimina de los pocillos y las células se fijan con 4% de paraformaldehído en PBS (150 ul por pocillo) durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución de paraformaldehído se elimina de los pocillos y las células se permeabilizan con 200 ul de 0,1% de Triton X-100 en PBS por pocillo durante 10 min. x 3 a temperatura ambiente. Después de la eliminación de PBS 0,1% de Triton X-100, 150 µl de buffer bloqueador Odyssey (LI-COR Biosciences) se agrega a cada pocillo y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1.5 h. El buffer bloqueador se elimina de los pocillos y los anticuerpos primarios (Fosfo-AKT (Ser473) (D9E) XP™ Conejo mAb y AKT (pan) (40D4) Ratón mAb, Cell Signaling Technology) diluidos en buffer bloqueador Odyssey se agregan (50 µl por pocillo). Las placas se incuban a 4°C durante toda la noche. Las células se lavan durante 20 min. x 3 con PBS + 0,1% de Tween 20 (200 ul por pocillo). Los anticuerpos

secundarios (IRDye 680 IgG de cabra anti-conejo (H+L) e IRDye 800CW IgG de cabra anti-ratón (H+L), LI-COR Biosciences) se diluyen en buffer bloqueador Odyssey y se agregan a los pocillos (50 ul por pocillo) seguido de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, protegido de la luz. Las células se lavan durante 20 min. x 3 con PBS + 0,1% de Tween 20 (200 ul por pocillo). El buffer de lavado se elimina completamente de los pocillos después del último lavado, las placas se protegen de la luz hasta que se exploran y se analizan con el sistema de imágenes infrarrojo Odyssey (LI-COR Biosciences). Ambas pS473 AKT y AKT se visualizan simultáneamente con el fluoróforo de 680 nm que se indica mediante un color rojo y el fluoróforo de 800 nm que se indica mediante un color verde. Las unidades de fluorescencia relativas que derivan de las exploraciones permiten el análisis cuantitativo de ambas proteínas marcadas y la relación de pS473 AKT y AKT se calcula. Las curvas de respuesta a la concentración se generan diagramando las relaciones promedio de las muestras tratadas con el inhibidor de P13K con relación a los controles tratados con DMSO para determinar el cambio porcentual en la expresión de ps473 AKT, y los valores de inhibición porcentual en una única concentración o los valores de inhibición de desarrollo (IC_{50}) se determinan a partir de esas curvas. Un experto en la técnica apreciará que los valores generados o bien como inhibición de porcentaje en una única concentración o los valores de IC_{50} están sujetos a variación experimental.

[001001] **2) Ensayo de viabilidad de ATPlite**

[001002] El ensayo ATPLite™ (perkin-Elmer) mide la adenosina-trifosfato celular (ATP) a través de la generación de una señal luminiscente formada a partir de la enzima luciérnaga luciferasa dependiente de ATP. La intensidad de la señal luminiscente se puede utilizar como

medida de la proliferación celular, y puede ser utilizada para evaluar los efectos antiproliferativos de los inhibidores de P13K.

[001003] Las células WM266.4 se propagaron en medio esencial mínimo (MEM) (Invitrogen) que contiene L-glutamina, 10% de suero bovino fetal, 1 mM de MEM piruvato de sodio, y 0,1 mM de MEM aminoácidos no esenciales se cultivan en placas transparentes/negras tratadas con cultivo tisular de 384 pocillos (Falcon) a 1 x 10^3 células por pocillo en un volumen de 75 ul en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2 durante 24 horas. Los compuestos de ensayo (2 ul en 100% de DMSO) se diluyen en 95 ul de medio de cultivo celular. Los compuestos de ensayo diluidos se agregan (8 ul por pocillo) a placas de 384 pocillos. El rango de concentración final de dilución en serie de 3 veces de los compuestos es 0,001 a 20 uM. Las placas se incuban durante 72 horas en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2. Una placa de control sin la adición del compuesto se procesa al inicio de la incubación de 72 horas como lectura en "tiempo cero" para la evaluación cuantitativa de viabilidad celular al inicio del ensayo. Después de 72 horas, todo excepto 25 µl de medio de cultivo celular se elimina de cada pocillo, seguido de la adición de 25 µl de reactivo ATPlite 1 paso (Perkin Elmer) a cada pocillo. La luminiscencia se mide sobre un contador de luminiscencia LEADSeeker (GE Healthcare Life Sciences). Las curves de respuesta de concentración se generan calculando la disminución de luminiscencia en muestras tratadas con el compuesto de ensayo con relación a los controles tratados con DMSO, y los valores de inhibición en porcentaje en una concentración única o los valores de inhibición de crecimiento (IC_{50}) se determinan a partir de las curvas. Un experto en la técnica apreciará que los valores generados o bien como

inhibición de porcentaje en una única concentración o los valores de IC_{50} están sujetos a variación experimental.

[001004] **Ensayos de células VPS34**

[001005] **1) ensayo de redistribución de dominio FYVE**

[001006] El ensayo de redistribución del dominio FYVE monitorea la translocación de EGFP-2XFYVE a partir de su ubicación inicial unida a (PtdIns(3)P) en endosomas tempranos al citoplasma en respuesta a los compuestos de ensayo. Las células U2OS recombinantes que expresan estables el dedo FYVE del homólogo humano del sustrato GenBank Acc. NM_004712) Hrs de tirosina quinasa regulado por el factor de crecimiento hepatocítico, se duplicó en tanden (GenBank Acc. NM_004712) y se fusionó al C-terminal de la proteína fluorescente verde mejorada (EGFP). Las células U2OS son células epiteliales adherentes que derivan del osteosarcoma humano. La expresión de EGFP-2X-FYVE es controlada mediante un promotor CMV estándar y la expresión continua se mantiene mediante la adición de geneticin al medio de cultivo. La localización de la proteína de fusión dentro de las células se refleja en el generador de imágenes Evotec Technologies OPERA y la señal de mancha integrada por señal celular se cuantifica utilizando Acapella software. Al utilizar esta información, los valores de inhibición en porcentaje a una concentración única o los valores IC_{50} para los inhibidores se pueden determinar.

[001007] Las células U2OS EGFP-2XFYVE se propagan en glucosa alta de medio Eagle modificado de Dulbecco (D-MEM) (Invitrogen cat. 11995) que contiene 10% de suero bovino fetal (HyClone cat. SH30071.02) y 0,5mg/ml de Geneticin (Invitrogen) y se mantiene en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2. 8 x 10^3 células se cultivan en 100 µl de medio

por pocillo en placas de 96 pocillos Optilux de base transparente de pared negra tratadas con tejido tisular (BDBiosciences) durante 16 a 24 horas.

[001008] Antes de la adición de los compuestos, los medios celulares se eliminaron y se reemplazaron con 75 ul de medio fresco. Los compuestos de ensayo en DMSO se diluyeron 1:100 en medio. Los compuestos de ensayo diluidos se agregan a las células (25 ul por pocillo) en diluciones de 3 veces con un rango de concentración final de 0,0015 a 10 uM. Las células se incuban durante 30 minutos en una cámara humidificada a 37°C con 5% de CO_2. Inmediatamente después de la incubación del compuesto, todo el líquido se elimina de los pocillos y las células se fijan con 4% de paraformaldehído en PBS (75 ul por pocillo) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución de paraformaldehído se elimina de los pocillos y se lava una vez con PBS (100 µl por pocillo). El PBS se elimina y las células se incuban con tinte nuclear DRAQ5 (Alexis/Biostatus) (85 µl por pocillo). Las placas se cubren con lámina de metal adhesiva plástica Flash Plate y se reflejan sobre el generador de imágenes Evotec Technologies OPERA después de al menos 30 minutos de incubación. Las curvas de concentración se generan calculando la intensidad de mancha integrada por disminución de señal celular en muestras tratadas con el compuesto de ensayo con relación a los controles tratados con DMSO, y un inhibidor de control del 100%, y los valores de inhibición en porcentaje en una concentración única o los valores de inhibición de crecimiento (IC_{50}) se determinan a partir de las curvas. Un experto en la técnica apreciará que los valores generados o bien como inhibición de porcentaje en una única concentración o los valores de IC_{50} están sujetos a variación experimental.

[001009] Como se detalla anteriormente, los compuestos de la invención inhiben la P13K y/o la VPS34. Ejemplos de isoformas de P13-quinasa clase I son PI3K α, β, γ y δ. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben una o más isoformas de P13K. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben en forma selectiva una isoforma particular de P13K. Por ejemplo, en algunas realizaciones los compuestos de la invención inhiben en forma selectiva la P13Kα. En algunas realizaciones los compuestos de la invención inhiben en forma selectiva la P13Kβ

[001010] Tal como se utiliza en la presente, el inhibidor selectivo se refiere a los compuestos que inhiben una o más de las isoformas P13K particulares con al menos aproximadamente >10 veces, o al menos aproximadamente >20 veces, o al menos aproximadamente >30 veces en forma selectiva para la única o más isoformas de P13K particulares con relación a las otras isoformas P13-quinasa Clase I en un ensayo bioquímico. A modo de ejemplo, los compuestos que inhiben la P13K β con al menos aproximadamente >10 veces, o al menos aproximadamente >20 veces, o al menos aproximadamente >30 veces de selectividad con relación a la P13K α, γ o δ son inhibidores selectivos de P13Kβ. En forma alternativa, los compuestos que inhiben la P13K β y δ con al menos aproximadamente >10 veces, o al menos aproximadamente >20 veces, o al menos aproximadamente >30 veces de selectividad con relación a la P13K α, o γ son inhibidores selectivos de P13K β y δ .

[001011] Como se detalla anteriormente, los compuestos de la invención inhiben la P13K. En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben una o más isoformas de la P13K. En otras realizaciones, los compuestos de la

invención inhiben la PI3Kalfa y tienen una IC_{50} > 1.0 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 33, 34, 36, 37, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 55, 58, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 84, 85, 87, 88, 89, 91, 92. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una IC_{50} < 1.0 µM pero > 0.1 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 1, 4, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 31, 32, 35, 38, 40, 42, 48, 53, 54, 56, 57, 61, 64, 67, 71, 72, 74, 82, 83, 86, 90. Incluso en otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una IC_{50} < 0.1 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 13, 29, 41, 50. Incluso en otras realizaciones, los compuestos de la invención inhiben la PI3Kbeta y tienen una IC_{50} > 1.0 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen 2, 18, 22, 24, 29, 49, 55, 63, 67, 78. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una IC_{50} < 1.0 µM but > 0.1 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 1, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 23, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 42, 46, 47, 48, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 64, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 79, 82, 83, 84, 89. Incluso en otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen una IC_{50} < 0.1 µM. Por ejemplo, estos compuestos incluyen los compuestos 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 30, 31, 36, 41, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 59, 65, 66, 75, 77, 80, 81, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92.

[001012] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben PI3K α y β a una concentración de 1.1 µM con la inhibición porcentual como se muestra en la tabla a continuación.

compuesto	**Inhibición porcentual de PI3Kα**	**Inhibición porcentual de PI3Kβ**	**compuesto**	**Inhibición porcentual de PI3Kα**	**Inhibición porcentual de PI3Kβ**
91	27	105	**111**	7	77
93	9	80	**112**	95	110
94	58	97	**113**	25	100
95	68	101	**114**	40	106
96	58	109	**115**	45	97
97	53	101	**116**	46	98
98	58	111	**117**	48	94
99	12	72	**118**	28	104
100	20	98	**119**	9	88
101	30	105	**120**	18	97
102	30	78	**121**	11	59
103	2	71	**122**	49	106
104	26	109	**123**	64	105
105	21	98	**124**	79	109
106	58	103	**125**	46	99
107	49	103	**126**	42	103
108	44	100	**127**	40	110
109	6	76	**128**	46	106
110	5	41			

[001013] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben PI3K δ y γ a una concentración de 1,0 μM con la inhibición porcentual como se muestra en la tabla a continuación.

compuesto	**Inhibición porcentual de PI3Kδ**	**Inhibición porcentual de PI3Kγ**	**compuesto**	**Inhibición porcentual de PI3Kδ**	**Inhibición porcentual de PI3Kγ**
91	84.8	15.4	**112**	114.5	69.0
93	46.0	9.5	**113**	78.8	32.5
94	102.4	52.6	**114**	112.8	56.9
95	86.1	23.9	**115**	63.0	12.0
96	96.0	36.2	**116**	83.0	36.7
97	89.8	17.8	**117**	78.5	14.7
98	108.5	67.6	**118**	89.3	27.5
99	55.4	6.4	**119**	62.6	7.6
100	65.5	13.2	**120**	77.0	11.0
102	38.1	6.8	**121**	77.3	7.3
103	38.6	6.4	**122**	96.2	49.6
104	93.0	28.8	**123**	96.8	36.6
105	51.2	9.8	**124**	112.0	74.2
106	88.8	51.8	**125**	85.1	25.9
107	87.3	20.2	**126**	100.4	37.6
108	99.6	38.1	**127**	100.4	55.0
109	35.4	3.9	**128**	114.2	63.4
111	60.5	6.9			

[001014] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben la VPS34 a una concentración de 1,0 µM con la inhibición porcentual como se muestra en la tabla a continuación.

compuesto	**Inhibición porcentual de VPS34**	**compuesto**	**Inhibición porcentual de VPS34**	**compuesto**	**Inhibición porcentual de VPS34**
93	19.2	**106**	34.4	**119**	19.5
94	30.6	**107**	45.8	**120**	38.3
95	167.0	**108**	62.4	**121**	64.8
96	47.8	**109**	24.0	**122**	55.2
97	45.0	**111**	46.8	**123**	45.1
98	68.9	**112**	37.8	**124**	78.8
99	46.7	**113**	18.1	**125**	37.1
100	36.6	**114**	131.4	**126**	44.0
102	28.2	**115**	39.7	**127**	33.7
103	7.2	**116**	54.2	**128**	88.1
104	63.2	**117**	28.6		
105	22.6	**118**	68.2		

compuesto	**p110 alfa Inhibición porcentual**	**p110 beta Inhibición porcentual**	**p110 gamma Inhibición porcentual**	**p110 delta Inhibición porcentual**
129	83	106	32	109
130	21	73	22	62
131	75	78	5	80
132	45	103	53	77

133	84	101	26	74
134	21	72	8	44
135	78	87	8	99
136	80	110	67	109
137	12	54	12	30
138	43	86	13	69
139	77	100	24	105
140	76	47	62	74
141	17	89	15	66
142	15	67	7	47
143	58	115	62	85
144	63	94	19	111
145	64	98	9	97
146	67	103	23	110
147	83	96	18	107
148	41	98	34	69
149	54	109	75	117
150	2	54	6	35
151	72	105	17	108
152	61	97	16	106
153	75	84	11	87
154	79	108	39	108
155	29	64	28	53
156	13	47	2	33
157	55	68	7	101
158	18	94	20	69
159	18	61	5	31
160	74	101	20	107
161	14	60	7	40
162	38	93	33	83
163	97	110	25	106
164	100	107	44	112

165	64	77	14	87
166	92	82	3	85
167	105	103	26	110
168	23	107	58	110
169	65	89	7	65
170	84	106	26	105
171	59	106	60	99
172	28	101	6	60
173	69	67	3	83
174	15	70	8	59
175	19	85	7	36
176	76	109	35	109
177	79	100	34	106
178	20	109	38	88
179	29	60	5	89
180	60	102	21	102
181	85	91	35	108
182	83	100	45	107
183	-2	16	3	9
184	76	112	16	112
185	16	97	9	50
186	68	109	65	92
187	32	95	25	77
188	47	94	36	82
189	89	96	21	106
190	3	60	7	33
191	26	97	30	90
192	48	90	12	100
193	26	69	13	46
194	17	18		
195	52	74	8	88
196	69	91	12	105

197	15	23	4	19
198	18	108	35	70
199	21	64	16	42
200	101	118	60	111
201	74	105	37	110
202	12	80	8	54
203	10	88	16	67
204	70	101	25	90
205	42	114	64	83
206	90	96	11	106
207	27	83	9	51
208	42	108	47	107
209	92	107	34	108
210	52	110	68	92
211	111	111	13	106
212	87	109	38	112
213	57	80	35	109
214	46	84	14	46
215	29	85	8	51
216	64	91	11	99
217	30	74	24	60
218	61	102	14	97
219	32	101	31	107
220	92	91	9	99
221	62	94	8	100
222	68	98	9	102
223	67	94	21	102
224	70	92	15	103
225	51	52	51	84
226	46	98	14	93
227	-2	76	3	24
228	24	94	11	57

229	62	105	16	106
230	57	93	29	102
231	34	104	47	77
232	38	105	26	67
233	61	97	28	74
234	60	100	10	104
235	65	101	17	66
236	11	53	10	48
237	61	89		
238	72	88	11	96
239	30	68	27	41
240	52	79	8	98
241	59	107	27	104
242	81	104	36	112
243	12	66	4	45
244	77	101	14	101
245	73	109	15	104
246	15	81	8	43
247	83	105	21	104
248	89	106	35	109
249	51	98	9	56
250	53	92	5	88
251	14	96	12	44
252	58	85	12	60
253	20	64	2	27
254	49	96	8	91
255	0	55	5	39
256	25	87	8	57
257	31	97	30	68
258	18	86	13	47
259	69	100	25	101
260	37	74	6	37

261	79	113	33	105
262	0	69	4	12
263	48	105	43	84
264	32	99	28	100
265	64	109	64	111
266	36	90	8	52
267	100	113	43	111
268	82	95	16	102
269	72	100	15	101
270	81	114	24	111
271	35	82	8	63
272	70	96	10	70
273	88	73	7	98
274	98	109	38	107
275	17	47	14	44
276	4	15	6	12
277	95	97	55	116
278	23	98	35	83
279	19	106	42	78
280	35	106	34	92
281	52	96	56	97
282	14	99	21	64
283	96	98	18	99
284	39	114	66	110
285	16	83	18	77
286	36	92	50	104
287	84	109	69	112
288	14	85	19	76
289	11	32	10	32
290	23	104	49	104
291	36	107	57	105
292	4	82	6	56

293	98	108	78	110
294	47	94	35	101
295	101	111	76	112
296	37	79	14	107
297	26	104	33	77
298	11	95	38	103
299	39	109	42	108
300	44	105	46	97
301	55	107	49	89
302	21	100	15	97
303	99	110	69	115
304	6	25	7	32
305	37	106	37	74
306	81	109	51	108
307	15	84	9	62
308	41	106	39	92
309	56	101	66	108
310	34	106	64	105
311	55	104	64	105
312	64	105	47	92
313	73	117	30	86
314	42	109	42	104
315	97	110	75	114
316	78	106	62	111
317	20	77	29	70
318	18	96	14	76
319	59	105	50	113
320	16	94	35	97
321	67	73	59	86
322	64	104	28	67
323	66	61	46	97
324	107	118	67	113

325	17	89	22	89
326	79	108	56	96
327	34	109	22	109
328	11	98	48	83
329	39	112	29	80
330	85	109	61	106
331	37	105	51	107
332	11	77	27	91
333	63	95	55	74
334	21	103	12	101
335	54	111	31	107
336	16	90	10	49
337	14	60	11	46
338	67	110	73	109
339	20	86	12	55
340	48	113	59	104
341	30	110	30	98
342	34	80	12	97
343	84	110	67	113
344	24	103	59	102
345	64	105	62	83
346	21	98	23	98
347	71	102	60	111
348	4	63	4	56
349	43	108	42	96
350	6	58	3	41
351	15	82	46	79
352	18	85	14	84
353	19	87	15	80
354	89	111	40	99
355	44	100	53	105
356	11	95	23	72

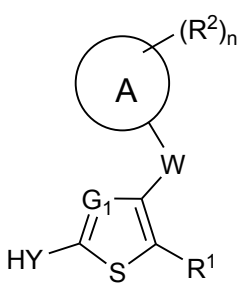
357	89	110	79	110
358	13	43	32	51
359	90	109	64	102
360	30	106	49	110
361	104	115	60	111
362	80	116	44	104
363	99	113	65	106
364	88	109	56	101
365	105	117	63	112
366	66	113	77	113
367	99	110	72	116
368	89	112	87	113
369	109	115	65	109
370	22	98	12	62

[001015] Mientras hemos descripto un número de realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden ser alterados para proporcionar otras realizaciones, las cuales utilizan los compuestos y los métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas, las cuales han sido representadas a modo de ejemplo.

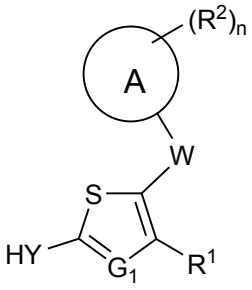
REIVINDICACIONES

REIVINDICACIONES (Divisional)

1. Un compuesto de formula **IA** o **IB:**



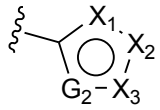
IA



IB

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^1 es, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, CY, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$, $-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$, donde:

CY es  ; donde:

G_2 es $-N=$, $=N-$, o $-N(R^{3'})-$, donde:

cada aparición de R^3 y $R^{3'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_1, X_2, y X_3, son cada uno de ellos independientemente N, $NR^{3'}$, O, S, o CR^4, siempre que sólo uno de X_1, X_2, o X_3 pueda ser O, S, o $NR^{3'}$;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z_3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, –O–, $-N(R^{4a})-$, -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$,

$-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}`,

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

o donde dos apariciones adyacentes de $R^{3'}$ o R^4, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El anillo A es un grupo seleccionado de arilo de 6 a 10 miembros, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^2 es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros

opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$,$-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o $-CN$;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5

heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $-Z_2-R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

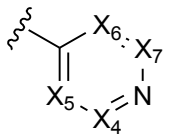
donde:

Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o -OC(O)-;

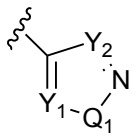
R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

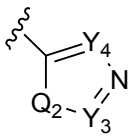
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



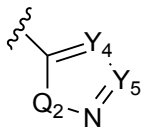
A ,



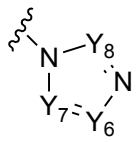
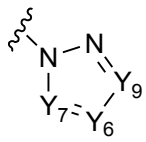
B ,



C ,



D

E , o **F** ;

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 sean N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5, X_6 y X_7, Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 y Y_5 tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, o $-V_1-T_1-R^{10b}$ donde:

V_1 es $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-C(O)-$, $-NR^{11}-C(S)-$, $-NR^{11}-C(NR^{11})-$, $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$, $-NR^{11}S(O)_2-$, $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{11}-$, $-C(O)NR^{11}O-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^{11}-$;

cada aparición de R^{10a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_2N(R^{11})-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})SO_2-$, $-N(R^{11a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, or $-C(O)N(R^{11})-O-$ o donde T_1 forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

cada aparición de R^{10b} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, o $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{10c} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o R^{10a} y R^{10c} tomados juntos con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1

heteroátomo adicional independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{11} es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-C(O)N(R^{11a})_2$, $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-SO_2N(R^{11a})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{11a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5b})_2$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

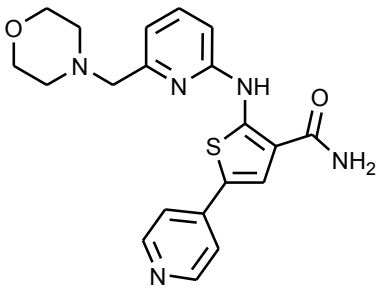
donde cada aparición de R^{5a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo

de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

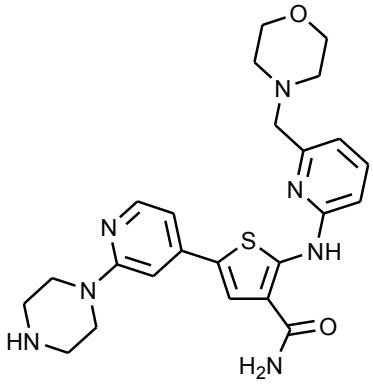
donde cada aparición de R^{5b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{5b} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

siempre que:

a) para los compuestos de fórmula IB los compuestos sean diferentes de:

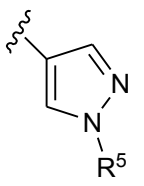
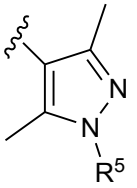
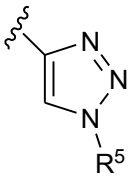


,

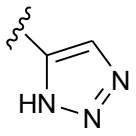
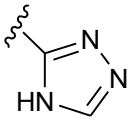
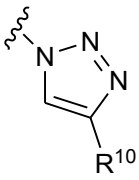


; y

cuando G^1 es CR^8, R^1 es $CONH_2$, y W es NH, entonces HY es diferente de

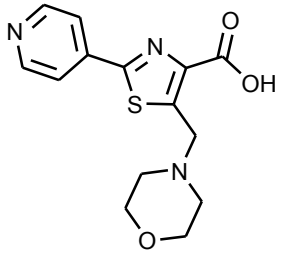
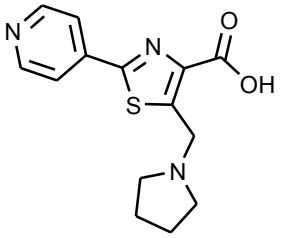
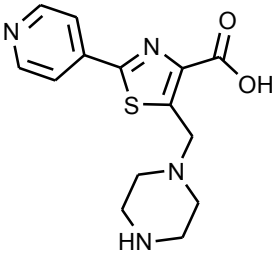




, , ,

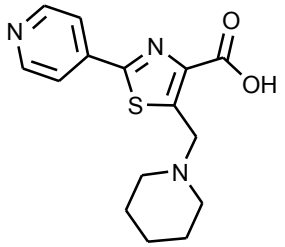
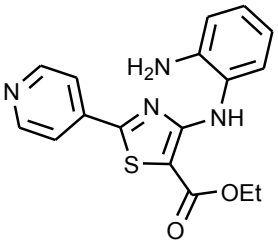




, , o ; y

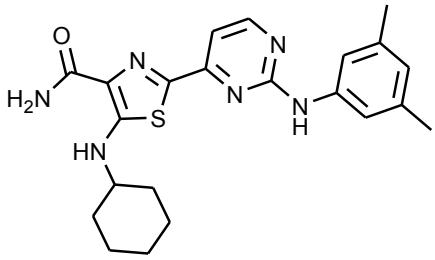
b) el compuesto es diferente de:

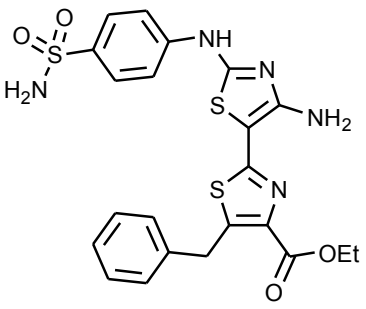
, , ,

, ,

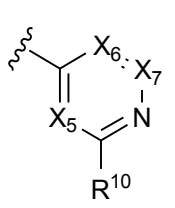


,

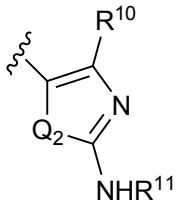


.

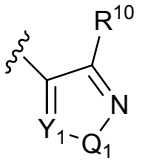
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde HY se selecciona de:



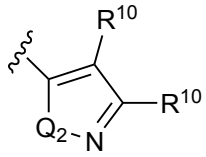
H ,



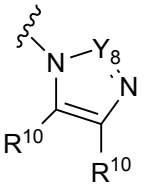
J ,



K ,



L , o



M;

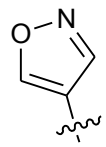
donde cada aparición de X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_5, X_6, y X_7 sean N;

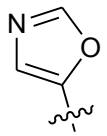
cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

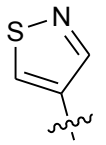
cada aparición de Y_1 e Y_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N;

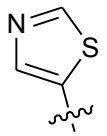
o donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7, o Y_1 y Q_1, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

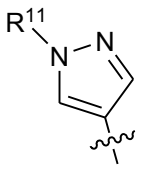
3. El compuesto de la reivindicación 2, donde HY se selecciona de:

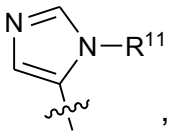

,
ix

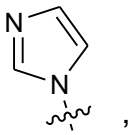

,
x

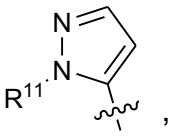

,
xi

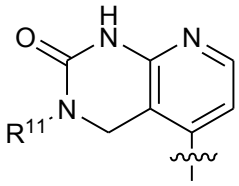

,
xii

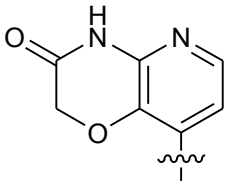

,
xiii

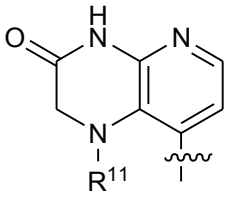

,
xiv

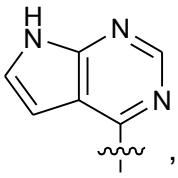

,
xv

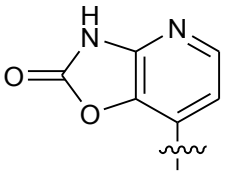

,
xvi

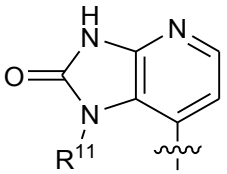

,
xvii

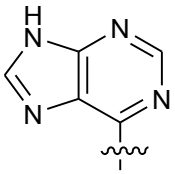

,
xviii

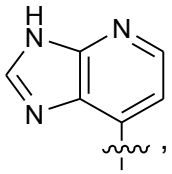

,
xix

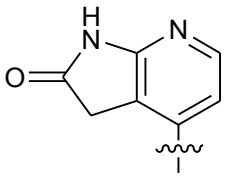

,
xx

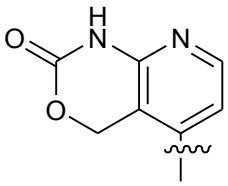

,
xxi

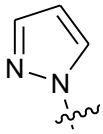

,
xxii

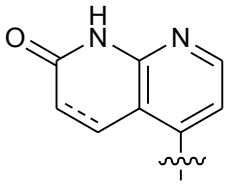

,
xxiii


,
xxiv

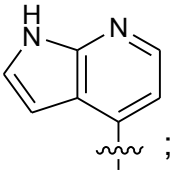

,
xxv


,
xxvi


,
xxvii



, or



;

xxviii **xxix**

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{10}, y ------ en **xviii** representa un enlace simple o un enlace doble.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es N.

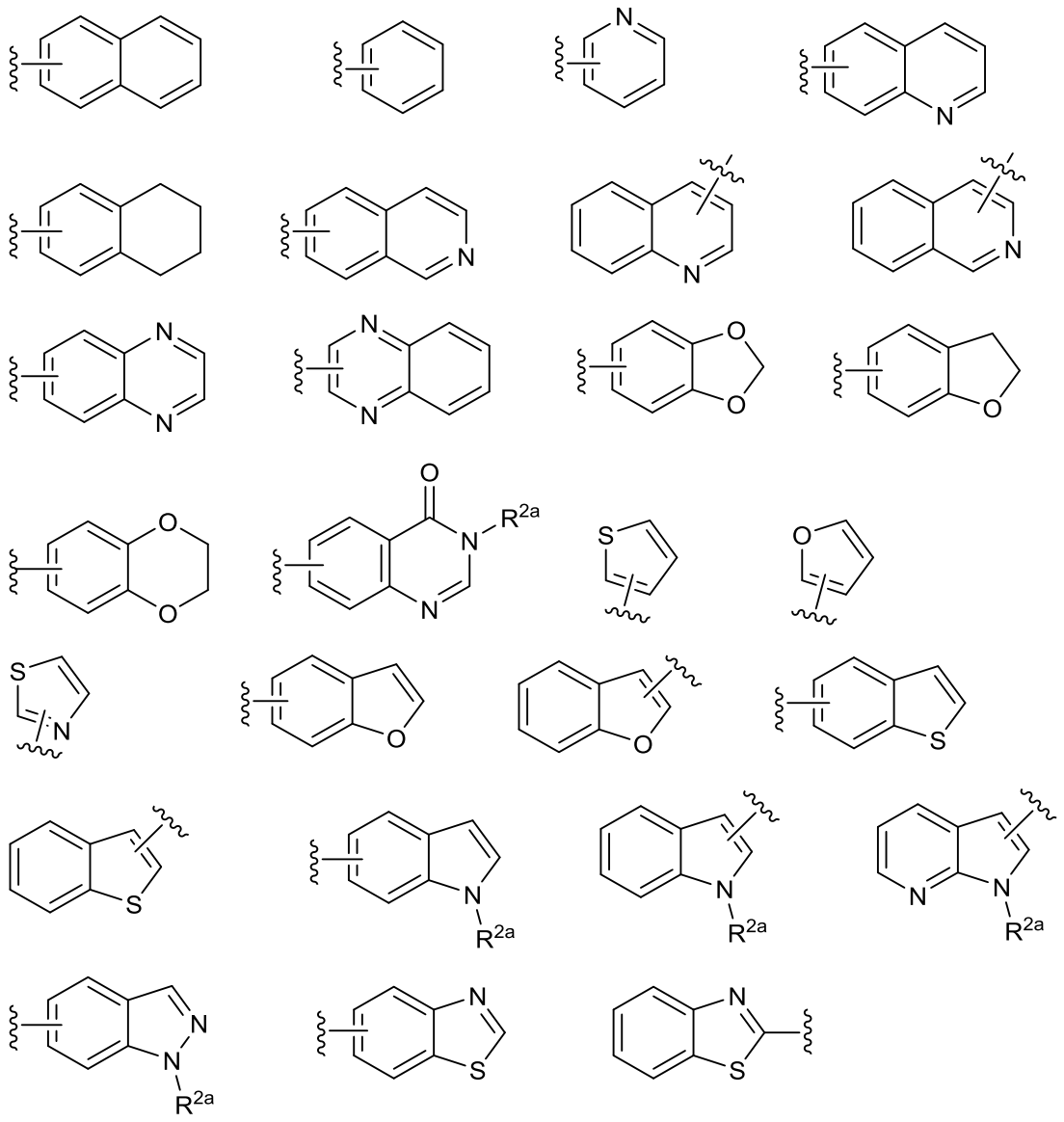
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es $C(R^8)$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, halo, o -CN; y donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6, donde W es $-CH_2-$, $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación, donde el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el anillo A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo

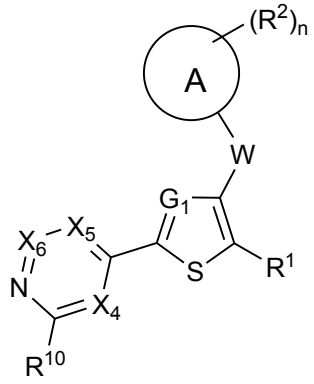
opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

10. El compuesto de la reivindicación 8, donde:

el anillo A es un grupo naftilo o fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R1 es -C(O)OH.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula **II**:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

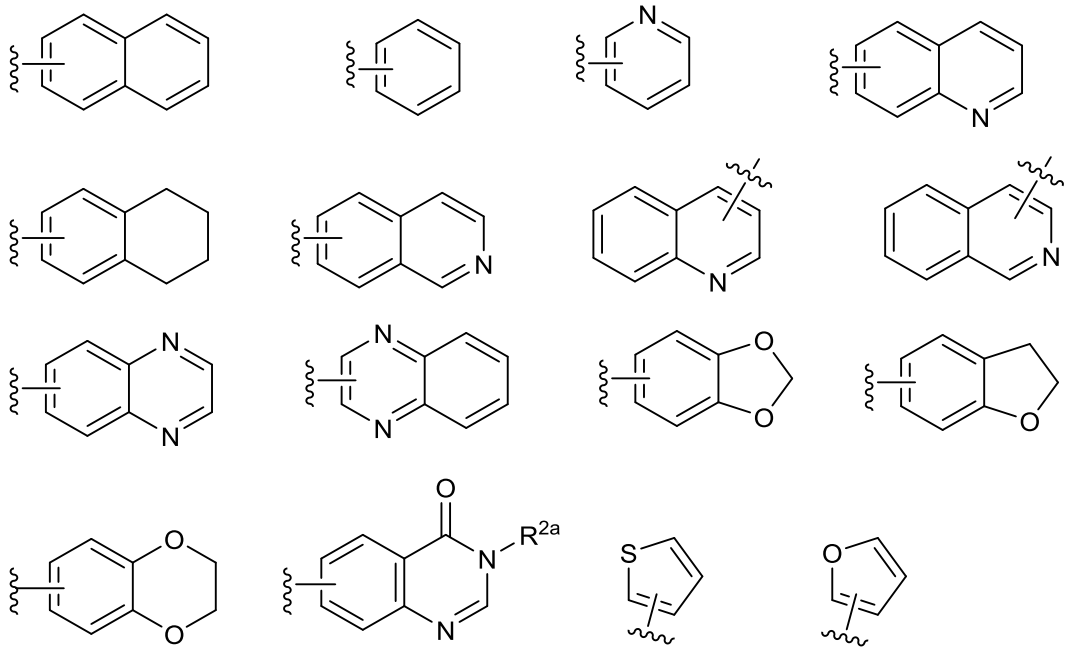
X_4, X_5 y X_6 son cada uno de ellos independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5 y X_6 sean N;

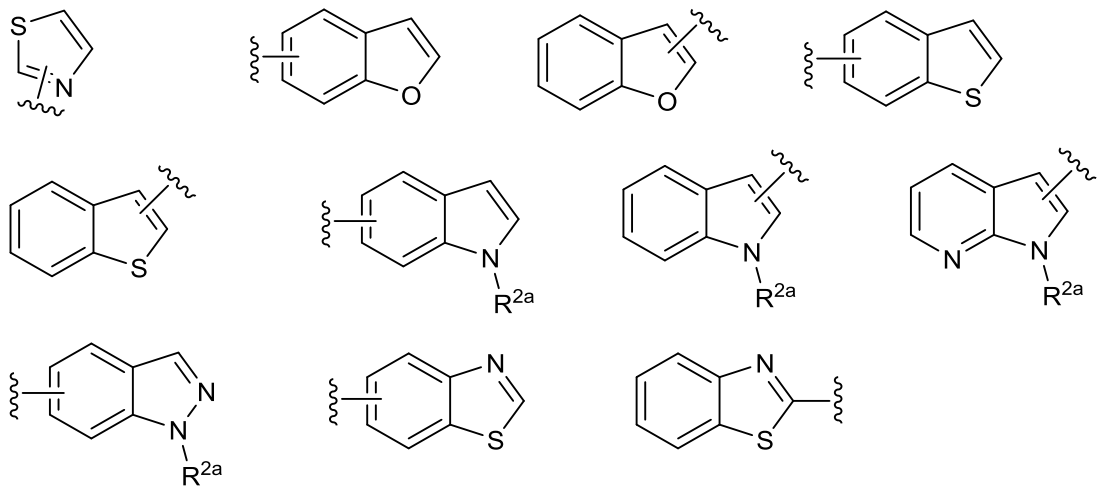
o dos grupos adyacentes seleccionados de R^{10}, X_4, X_5, y X_6, tomados juntos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde todos de X^4, X^5, o X^6 son CR^{10}.

14. El compuesto de la reivindicación 12, donde el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

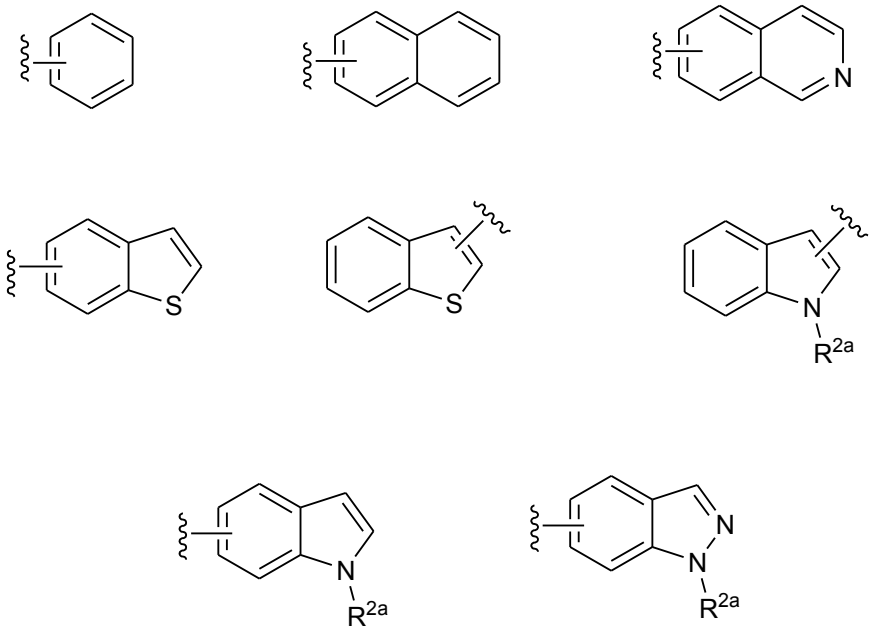
15. El compuesto de la reivindicación 14, donde A es un grupo seleccionado de:





donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

16. El compuesto de la reivindicación 14, donde A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

17. El compuesto de la reivindicación 14, donde el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

18. El compuesto de la reivindicación 14, donde el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

19. El compuesto de la reivindicación 12, donde W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, donde cada aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo o -CN; y

donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

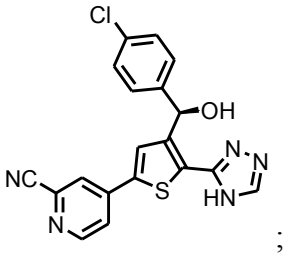
cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$ o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

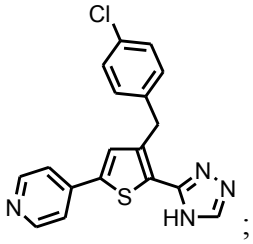
20. El compuesto de la reivindicación 19, donde W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-CH_2-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

21. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



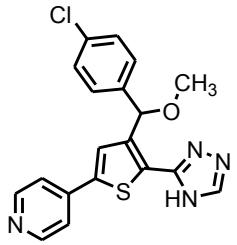
;

3



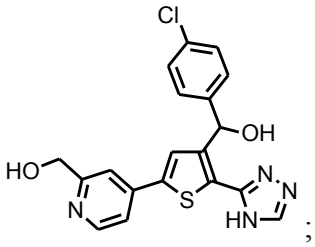
;

5



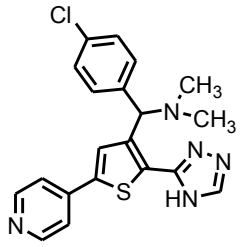
;

6



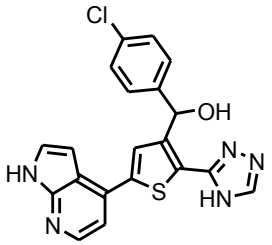
;

8



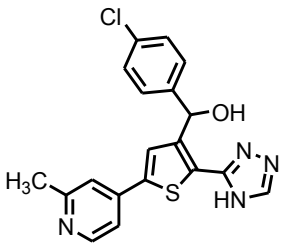
;

9



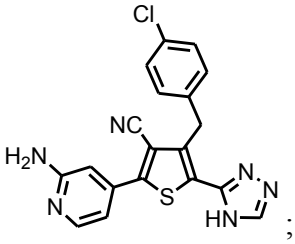
;

10



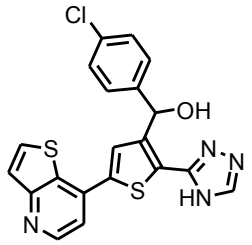
;

11



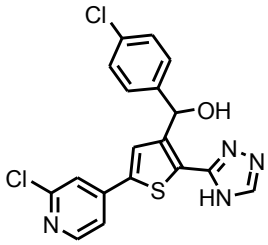
;

12



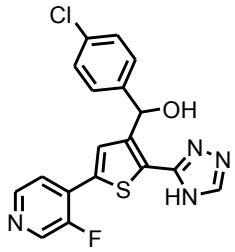
;

13



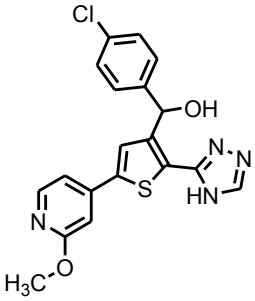
;

14



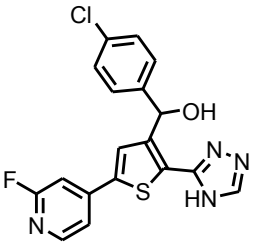
;

16



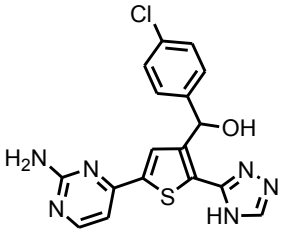
;

17



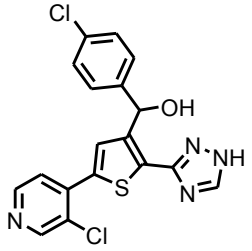
;

21

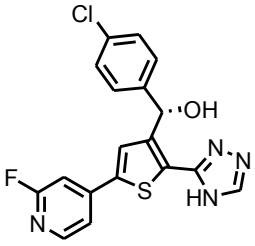


;

23

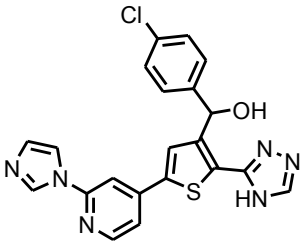


;



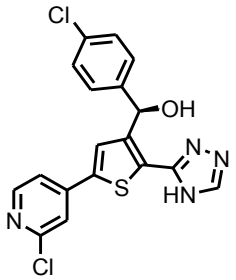
;

25



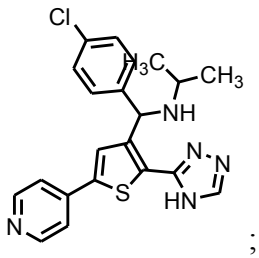
;

26



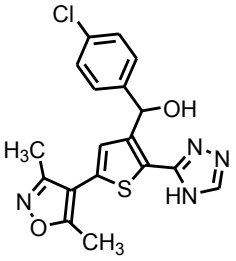
;

28



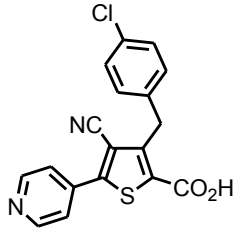
;

30



;

33



;

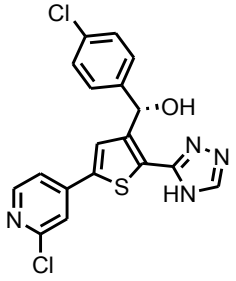
34

;

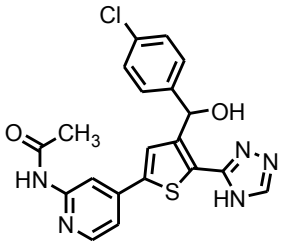
36

;

40

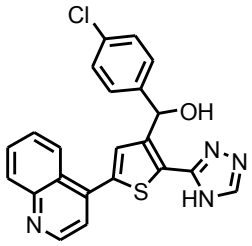


;



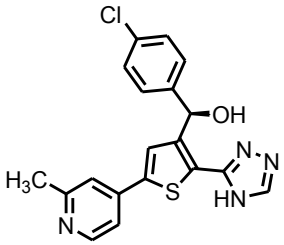
;

41



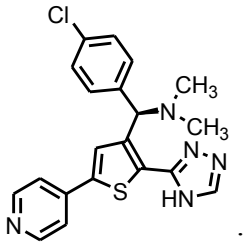
;

42



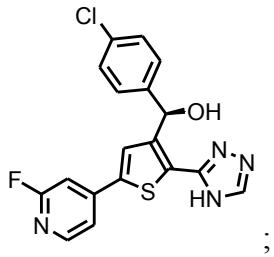
;

43



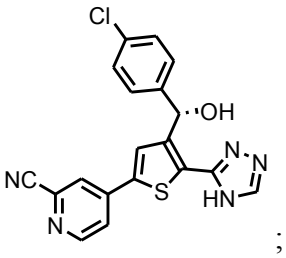
;

44



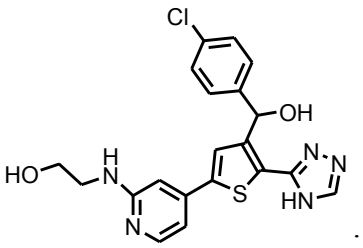
;

45



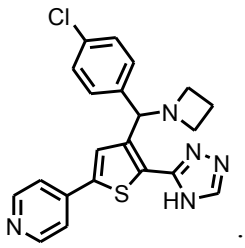
;

48



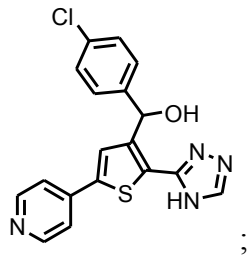
;

49



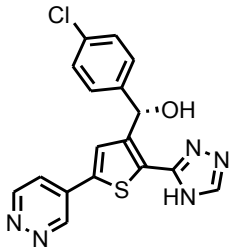
;

51



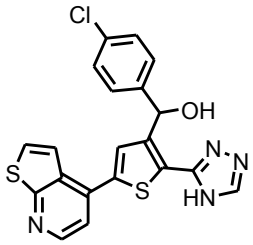
;

52



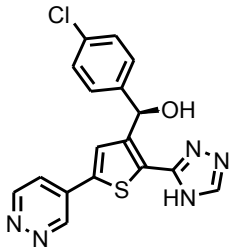
;

55



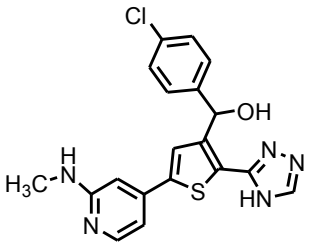
;

57



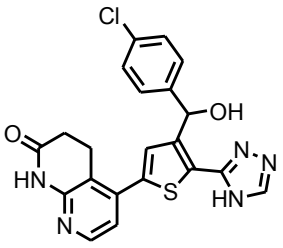
;

59



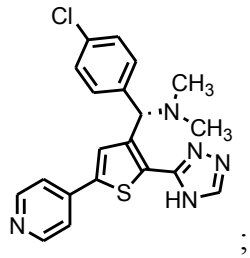
;

62



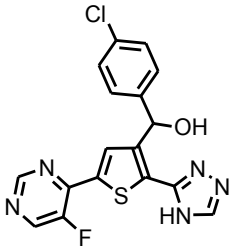
;

64



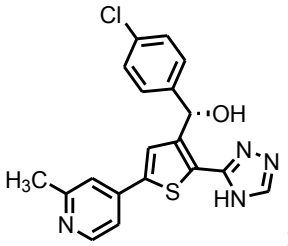
;

65



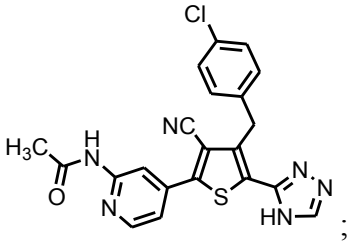
;

68



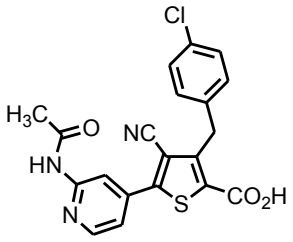
;

69



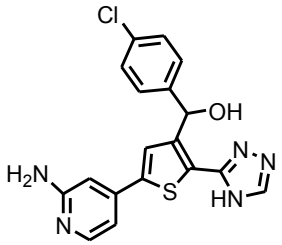
;

71



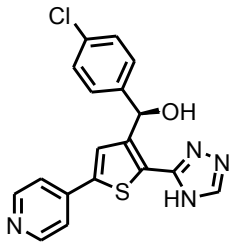
;

74



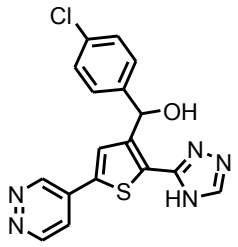
;

75



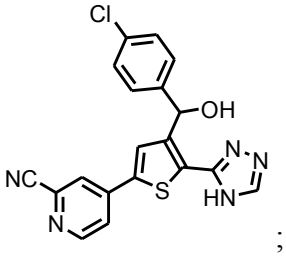
;

77



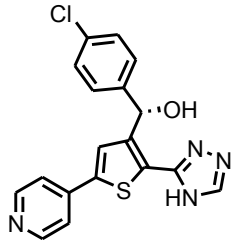
;

79



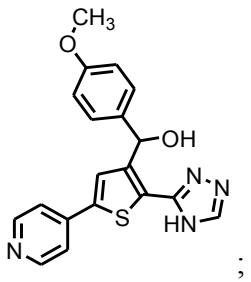
;

81



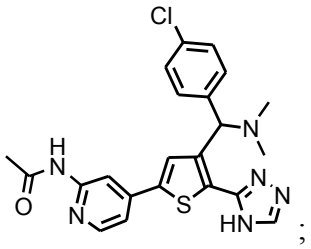
;

84



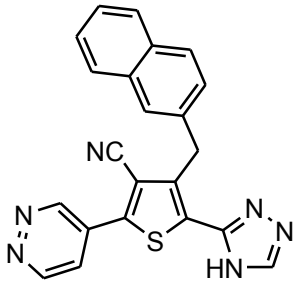
;

85



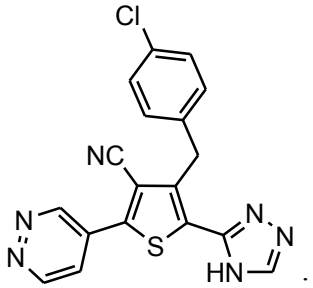
;

86



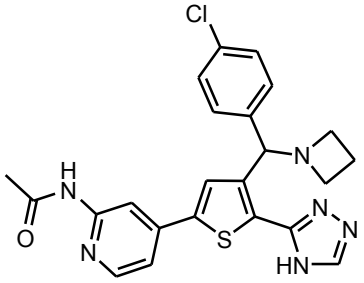
;

88



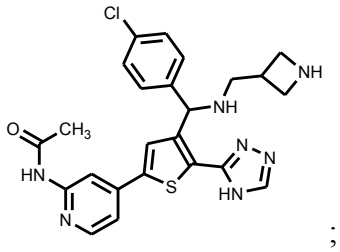
;

89



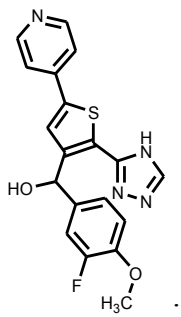
;

90



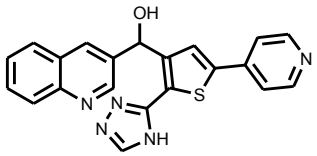
;

129



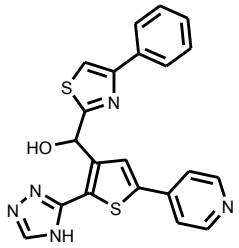
;

130



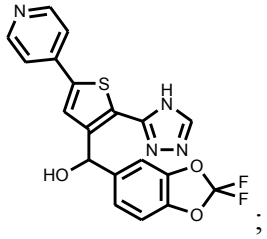
;

132



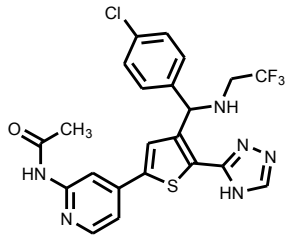
;

133



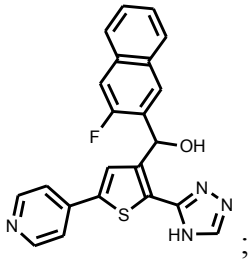
;

134



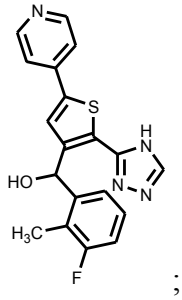
;

135



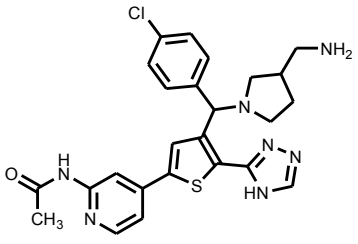
;

136



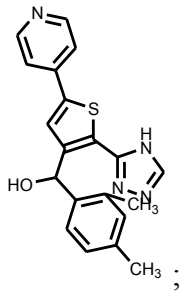
;

138



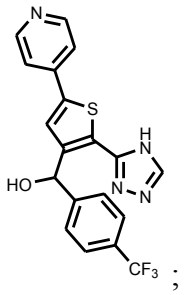
;

139



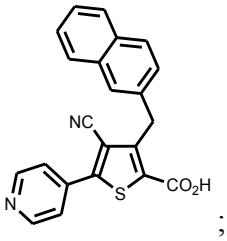
;

141



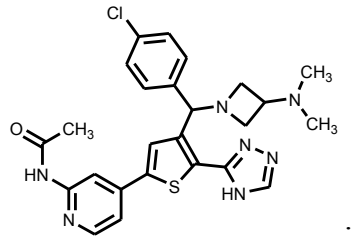
;

142



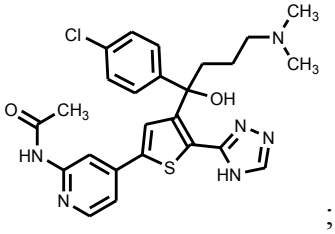
;

143



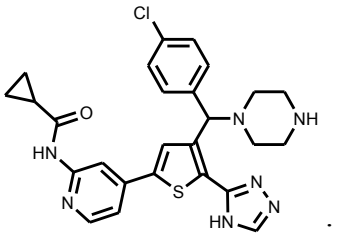
;

144



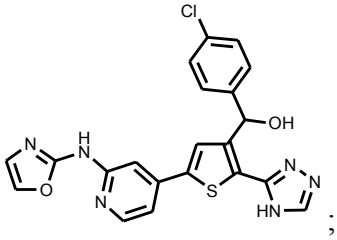
;

145



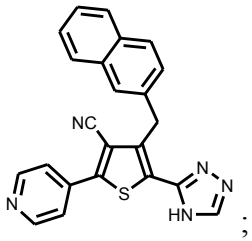
;

146



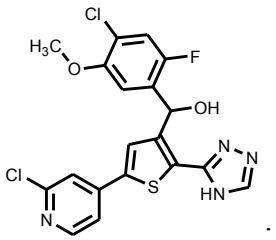
;

147



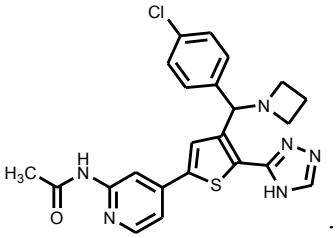
;

148



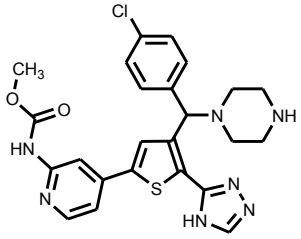
;

149



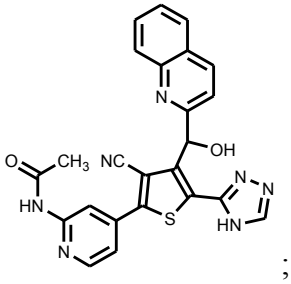
;

151



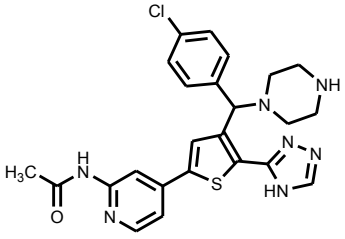
;

152



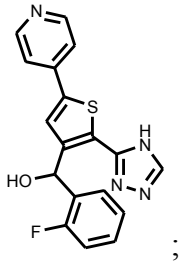
;

153



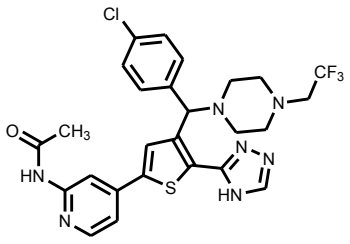
;

154



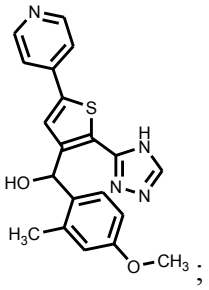
;

155



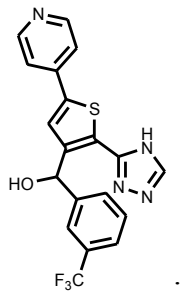
;

157



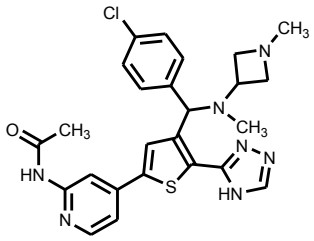
;

158



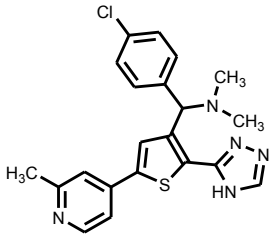
;

159



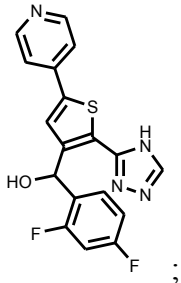
;

160



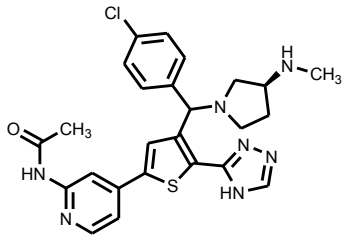
;

161



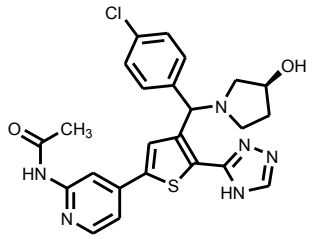
;

162



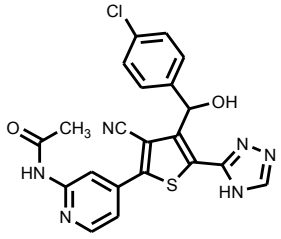
;

163



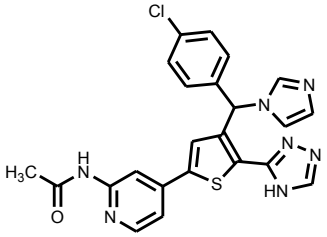
;

164

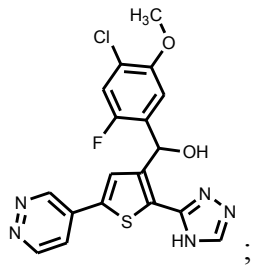


;

165

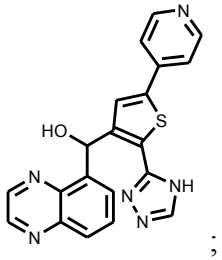


167



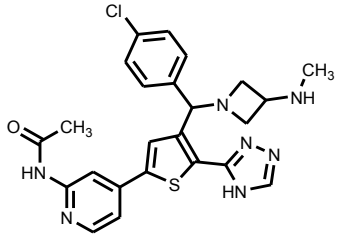
;

168



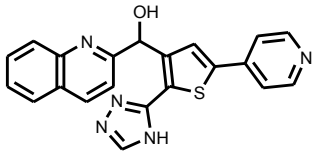
;

169



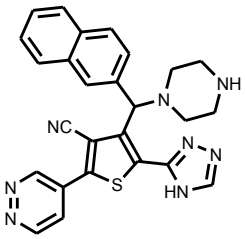
;

170



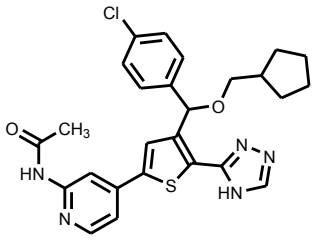
;

171



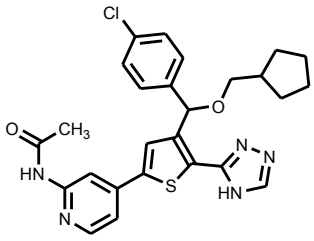
;

172



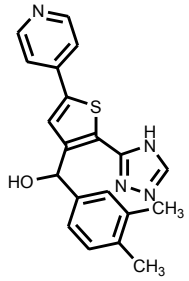
;

173



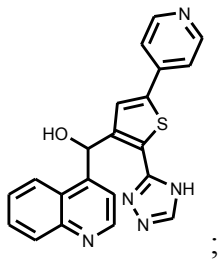
;

173



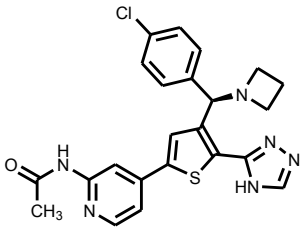
;

174



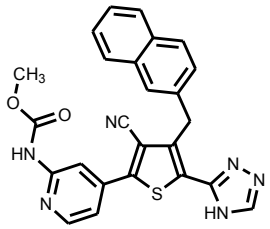
;

175



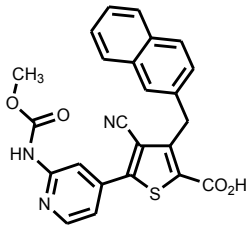
;

176



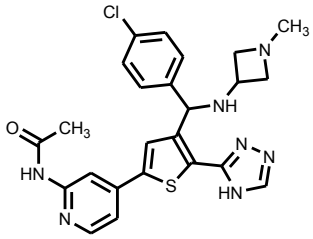
;

179



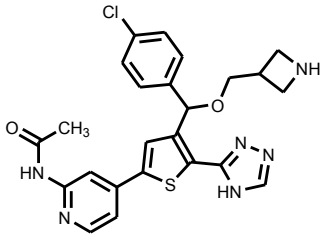
;

180



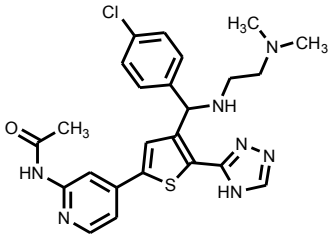
;

181



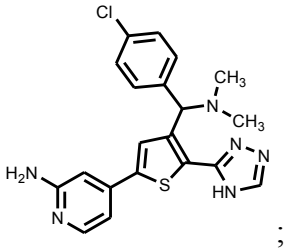
;

182



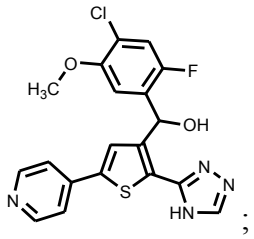
;

184



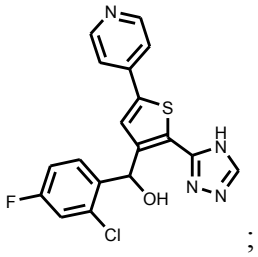
;

185



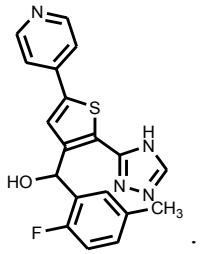
;

186



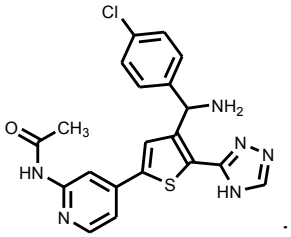
;

187



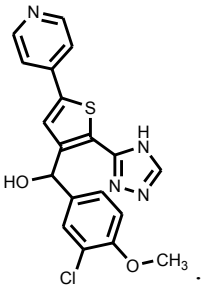
;

188



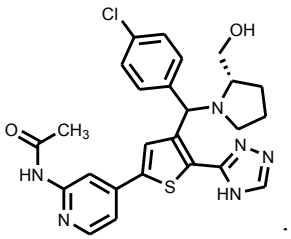
;

189



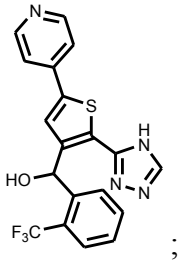
;

191



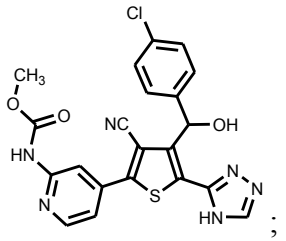
;

192



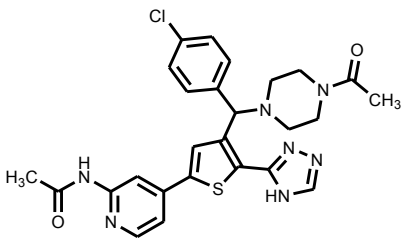
;

193



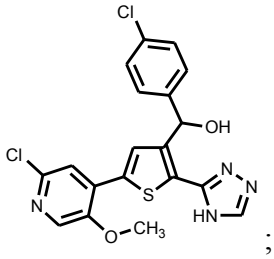
;

195



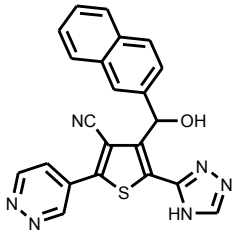
;

196



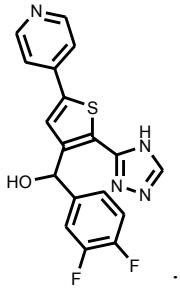
;

197



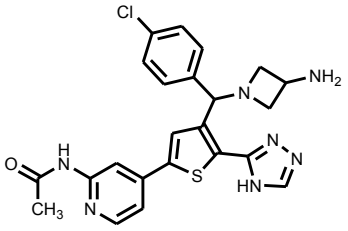
;

198



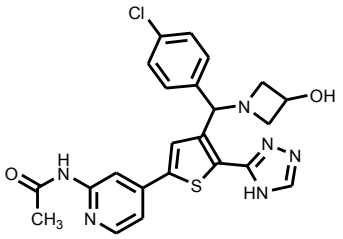
;

199



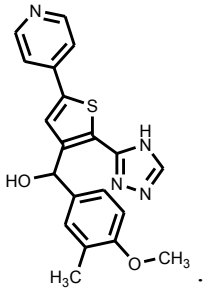
;

200



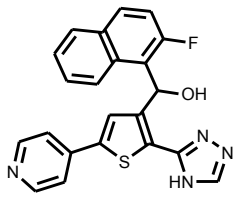
;

201



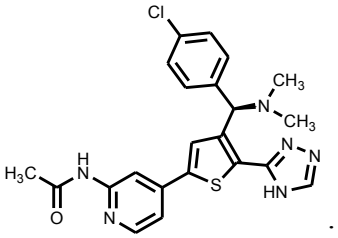
;

202



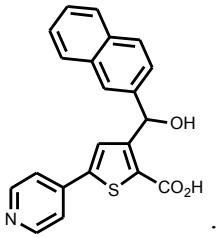
;

203



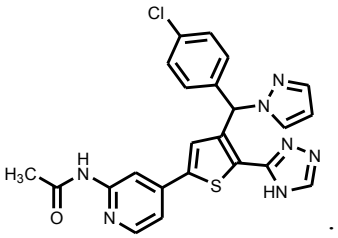
;

204



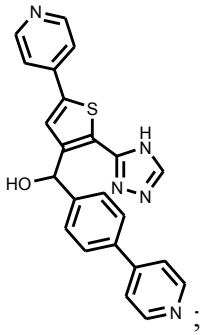
;

205



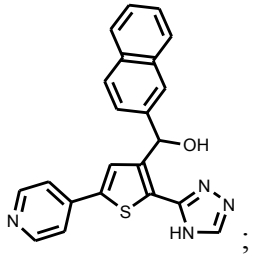
;

206



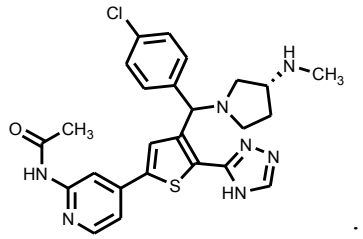
;

207



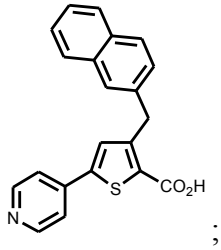
;

208



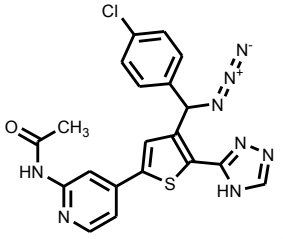
;

209



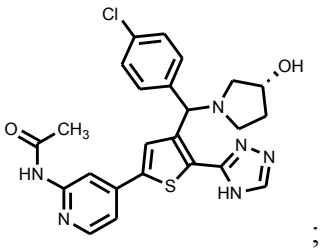
;

210



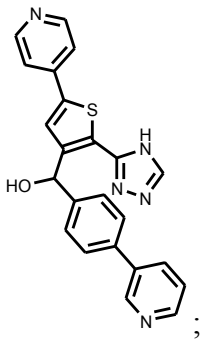
;

211



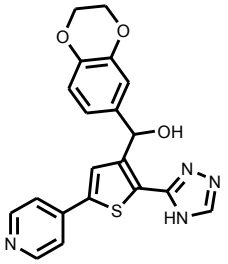
;

212



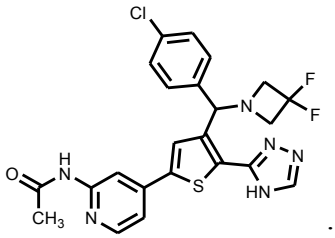
;

214



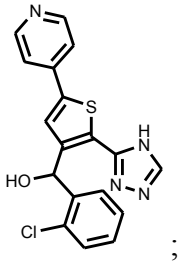
;

215



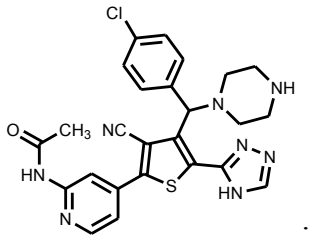
;

216



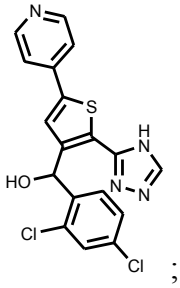
;

217



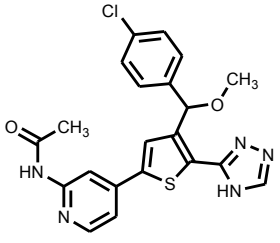
;

218



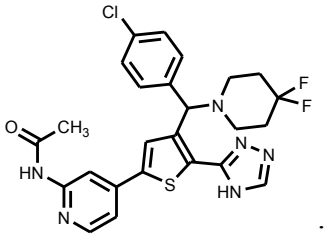
;

219



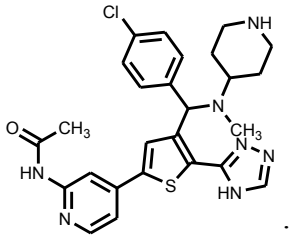
;

220



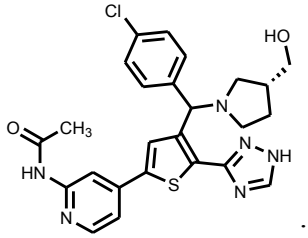
;

221



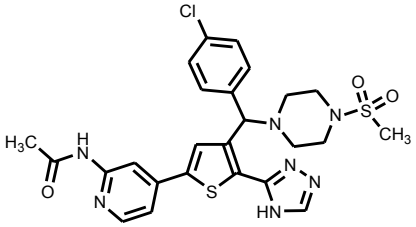
;

222



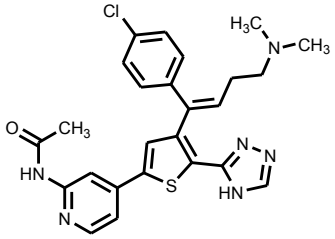
;

223



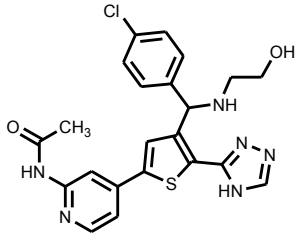
;

224



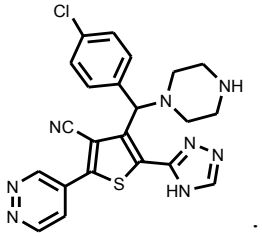
;

225



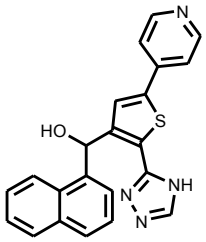
;

226



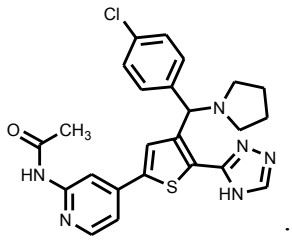
;

227



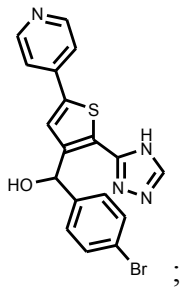
;

228



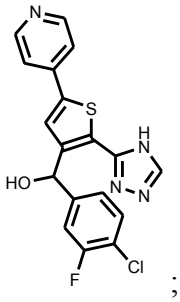
;

230



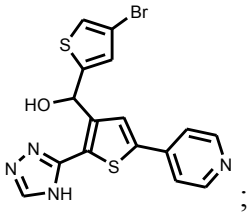
;

231



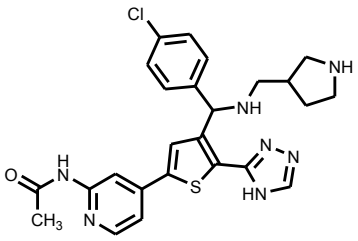
;

232



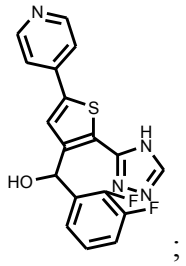
;

233



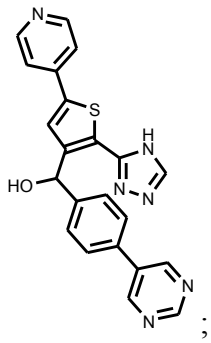
;

234



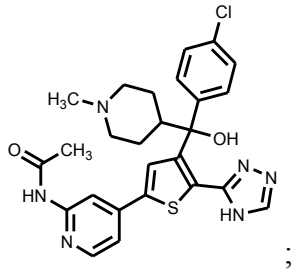
;

235



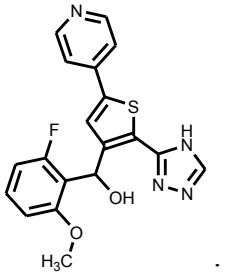
;

236



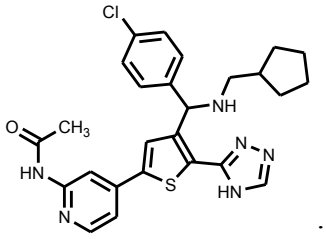
;

237



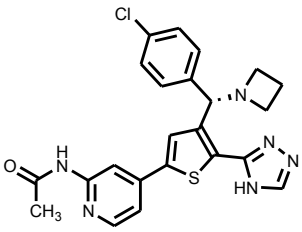
;

239



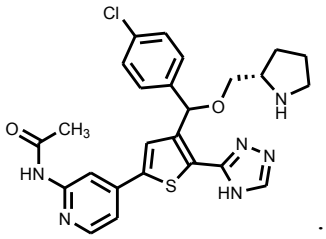
;

240



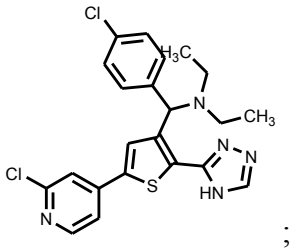
;

241



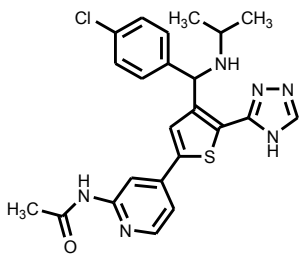
;

242



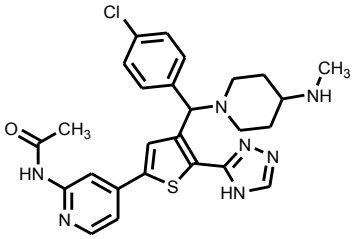
;

243



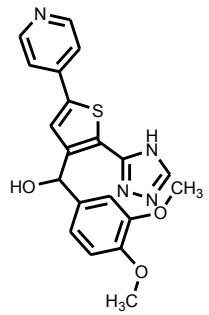
;

244



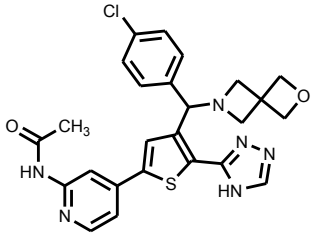
;

245



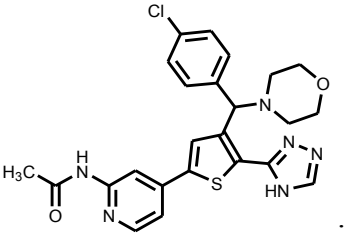
;

246



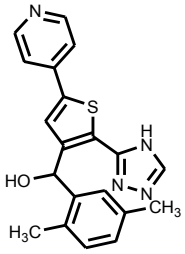
;

247



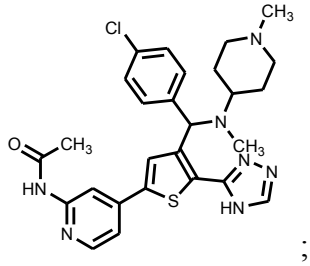
;

248



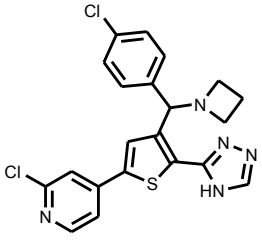
;

249



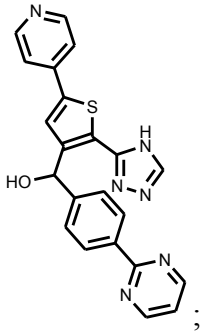
;

250



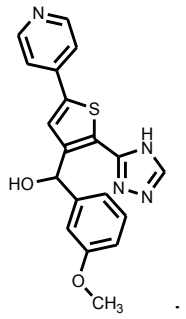
;

251



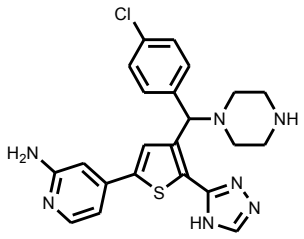
;

252



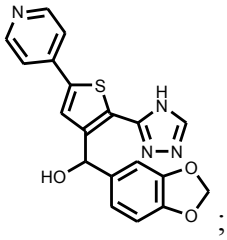
;

253



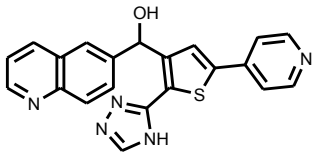
;

254



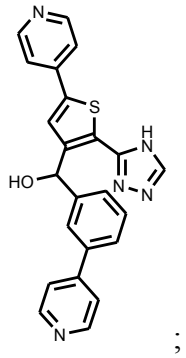
;

256



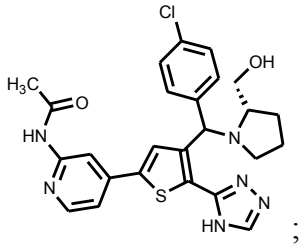
;

257



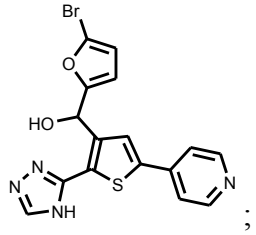
;

258



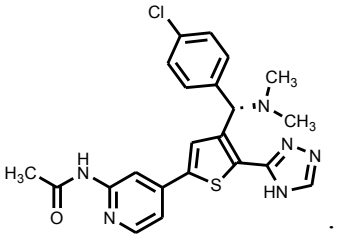
;

259



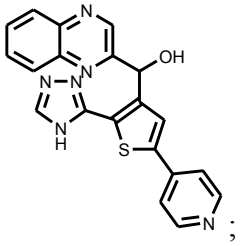
;

260



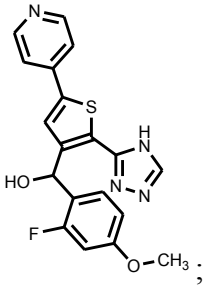
;

261



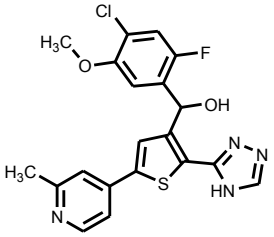
;

263



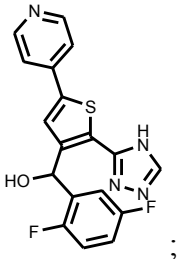
;

264



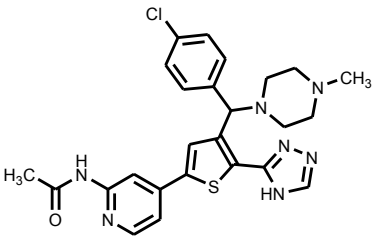
;

265



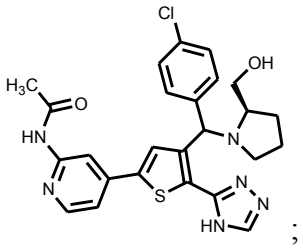
;

266



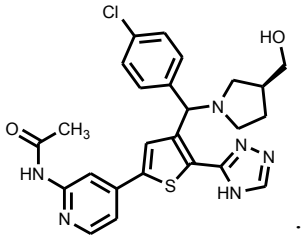
;

267



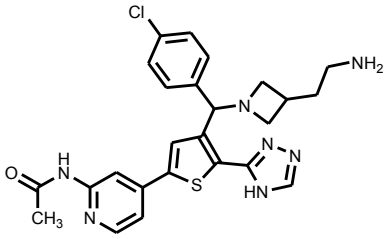
;

268



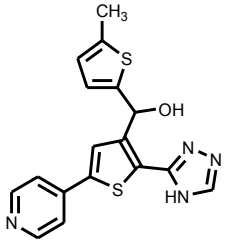
;

269



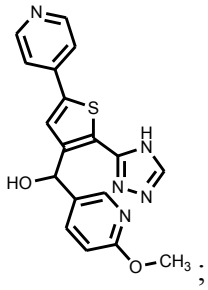
;

270



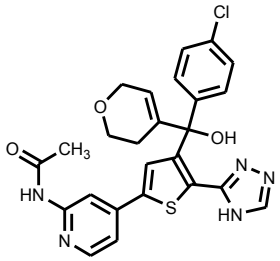
;

271



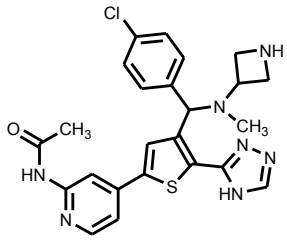
;

272



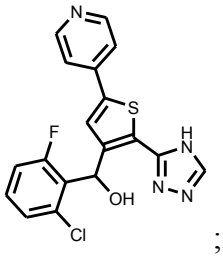
;

273



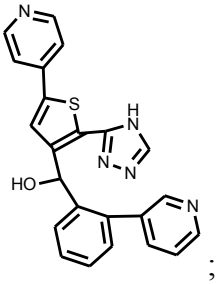
;

274



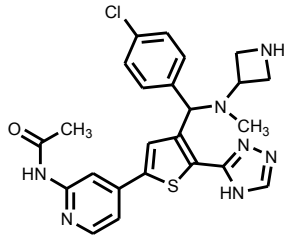
;

275



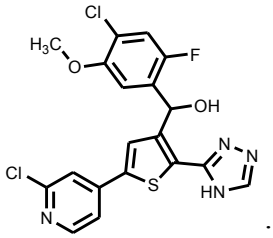
;

276



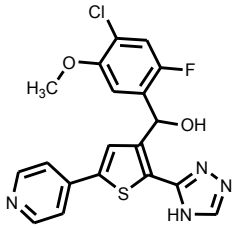
;

277



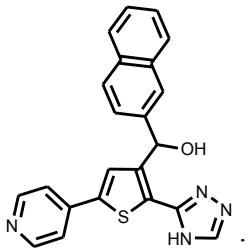
;

278



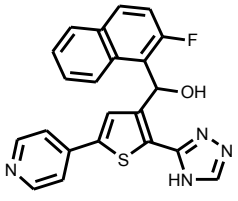
;

279



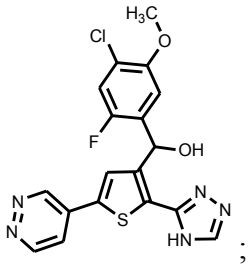
;

280



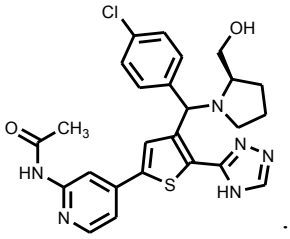
;

281



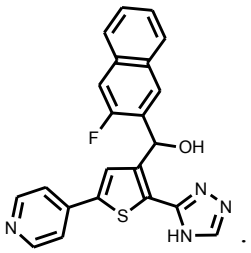
;

282



; and

283



;

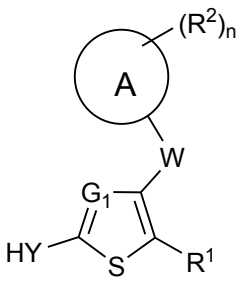
284

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

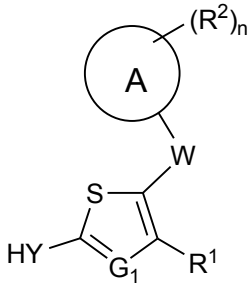
22. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES (Divisional)

1. Un compuesto de formula **IA** o **IB:**



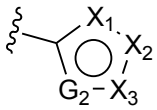
IA



IB

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^1 es, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)OR^3$, CY, $-C(O)(NH)OH$, $-C(=NH)NHOH$, $-C(O)NR^3N(R^3)_2$, $-C(=N-NH_2)NH_2$, $-C(=N)N(R^3)_2$, donde:

CY es  ; donde:

G_2 es $-N=$, $=N-$, o $-N(R^{3'})-$, donde:

cada aparición de R^3 y $R^{3'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, donde:

X_1, X_2, y X_3, son cada uno de ellos independientemente N, $NR^{3'}$, O, S, o CR^4, siempre que sólo uno de X_1, X_2, o X_3 pueda ser O, S, o $NR^{3'}$;

cada aparición de R^4 es independientemente hidrógeno, -CN, halógeno, $-Z_3-R^6$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10 miembros, donde:

Z_3 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido, $-O-$, $-N(R^{4a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})C(O)-$, $-N(R^{4a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{4a})-$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$, $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$, o $-OC(O)-$;

R^{4a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^{6} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6},

cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

o donde dos apariciones adyacentes de $R^{3'}$ o R^{4}, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El anillo A es un grupo seleccionado de arilo de 6 a 10 miembros, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{2} es independientemente $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, o $-V_2-T_2-R^{12d}$, y:

cada aparición de R^{12a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, o $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$, o dos apariciones de R^{12b}, tomadas juntas con un átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10

miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12c} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12d} es independientemente hidrógeno o un cicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{12e} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de V_2 es independientemente $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{12e})-O-$; y

T_2 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)N(R^{13})-O-$ o donde T_2 o una porción del mismo opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo

donde R^{13} es hidrogeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, $-C(=C(R^7)_2)-$, $-C(R^7)_2O-$, $-C(R^7)_2NR^{7a}-$, $-O-$, $-N(R^{7b})-$, $-S-$,$-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde:

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo, o $-CN$;

cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $S(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10

miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

G_1 es N o $-CR^8$, donde R^8 es H, –CN, halógeno, $-Z_2-R^9$, alifático C_{1-6}, o cicloalifático de 3 a 10-miembros

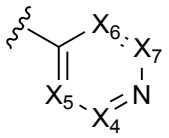
donde:

Z_2 se selecciona de una cadena de alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido –O-, $-N(R^{8a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})C(O)-$, $-N(R^{8a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{8a})-$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$, $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$, o -OC(O)-;

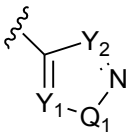
R^{8a} es hidrógeno o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, y

R^9 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

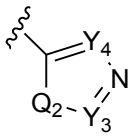
HY es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



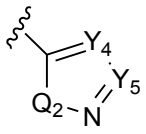
A ,



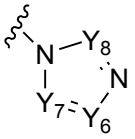
B ,



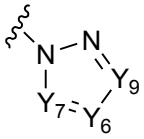
C ,



D



E ,



o **F** ;

donde cada aparición de X_4, X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5, X_6, y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

cada aparición de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de Y_6, Y_7, Y_8, e Y_9 sean N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_4 y X_5, X_6 y X_7, Y_1 y Q_1, Y_3 y Q_2, o Y_4 y Y_5 tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde R^{10} es $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, o $-V_1-T_1-R^{10b}$ donde:

V_1 es $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-C(O)-$, $-NR^{11}-C(S)-$, $-NR^{11}-C(NR^{11})-$, $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$, $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$, $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$, $-NR^{11}S(O)_2-$, $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{11}-$, $-C(O)NR^{11}O-$, $-SO_2-$, o $-SO_2NR^{11}-$;

cada aparición de R^{10a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

T_1 es una cadena de alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido donde la cadena alquileno opcionalmente está interrumpida por $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_2N(R^{11})-$, $-OC(O)N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-N(R^{11})SO_2-$, $-N(R^{11a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, or $-C(O)N(R^{11})-O-$ o donde T_1 forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo;

cada aparición de R^{10b} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, $-NO_2$, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, -

$C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, o $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{10c} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R^{10a} y R^{10c} tomados juntos con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 1 heteroátomo adicional independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^{11} es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-C(O)N(R^{11a})_2$, $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-SO_2N(R^{11a})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{11a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada aparición de R^5 es independientemente hidrógeno o , $-C(O)R^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-C(O)N(R^{5b})_2$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5b})_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

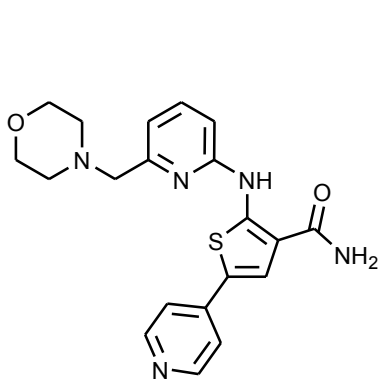
donde cada aparición de R^{5a} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

donde cada aparición de R^{5b} es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R^{5b} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente

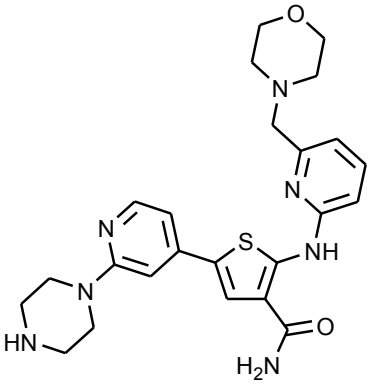
seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

siempre que:

a) para los compuestos de fórmula IB los compuestos sean diferentes de:

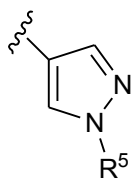


,

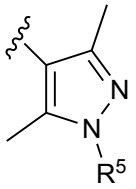


; y

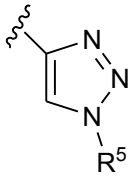
cuando G^1 es CR^8, R^1 es $CONH_2$, y W es NH, entonces HY es diferente de



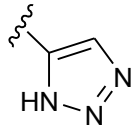
,



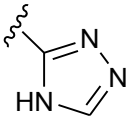
,



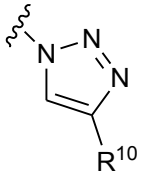
,



,

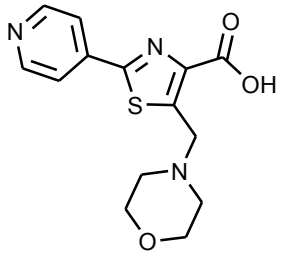
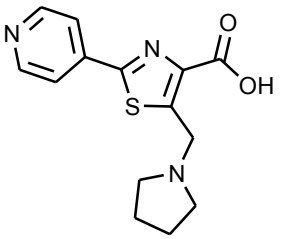
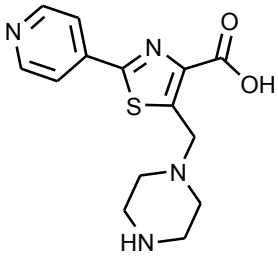
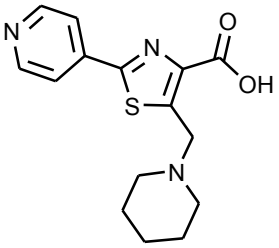
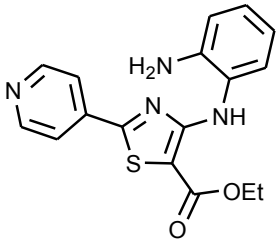
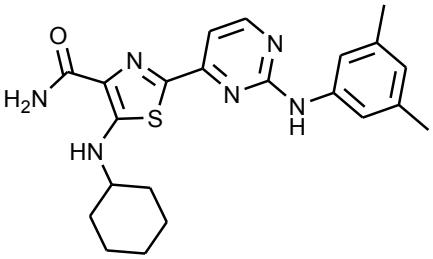
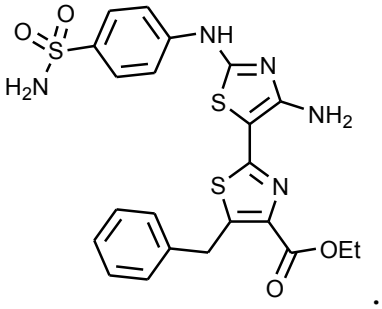


, o

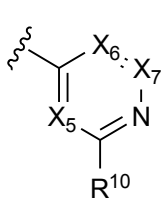
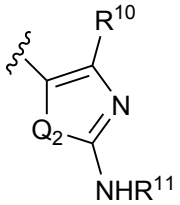
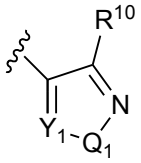


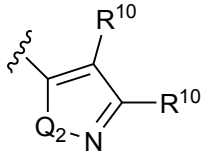
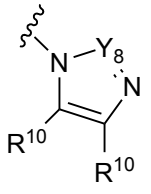
; y

b) el compuesto es diferente de:

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde HY se selecciona de:


H ,

J ,

K ,


L , o

M;

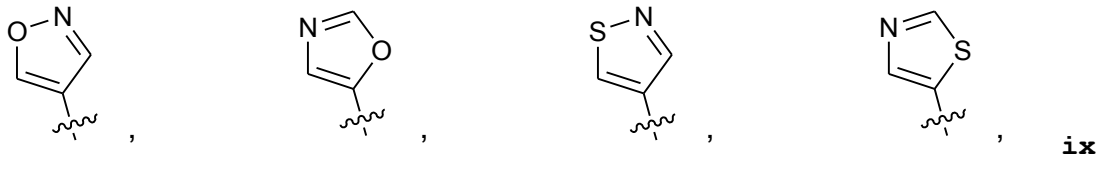
donde cada aparición de X_5, X_6, y X_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_5, X_6, y X_7 sean N;

cada aparición de Q_1 y Q_2 es independientemente S, O o $-NR^5$;

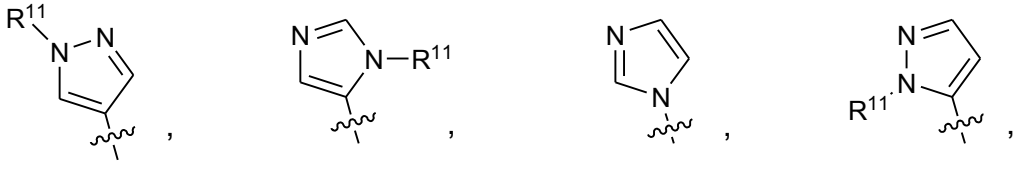
cada aparición de Y_1 e Y_7 es independientemente $-CR^{10}$ o N;

o donde dos apariciones adyacentes de X_6 y X_7, o Y_1 y Q_1, tomados juntos con el átomo al cual están unidos, forman un grupo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de arilo de 5 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

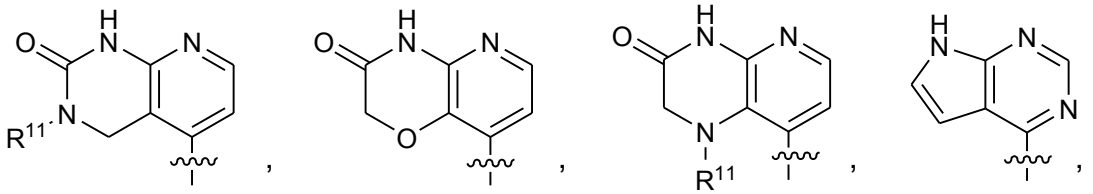
3. El compuesto de la reivindicación 2, donde HY se selecciona de:



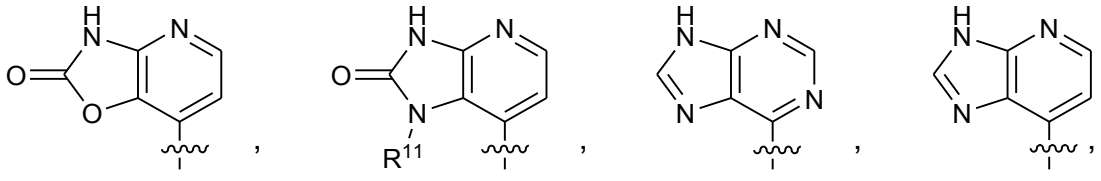
x **xi** **xii** **ix**



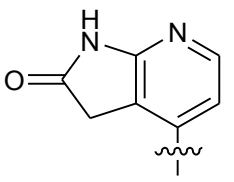
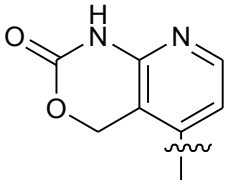
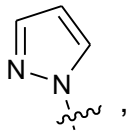
xiii **xiv** **xv** **xvi**



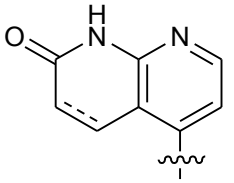
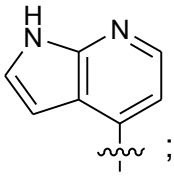
xvii **xviii** **xix** **xx**



xxi **xxii** **xxiii** **xxiv**

xxv **xxvi** **xxvii**

xxviii **xxix**

donde cada grupo HY está además opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^{10}, y ------ en **xviii** representa un enlace simple o un enlace doble.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es N.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde G_1 es $C(R^8)$.

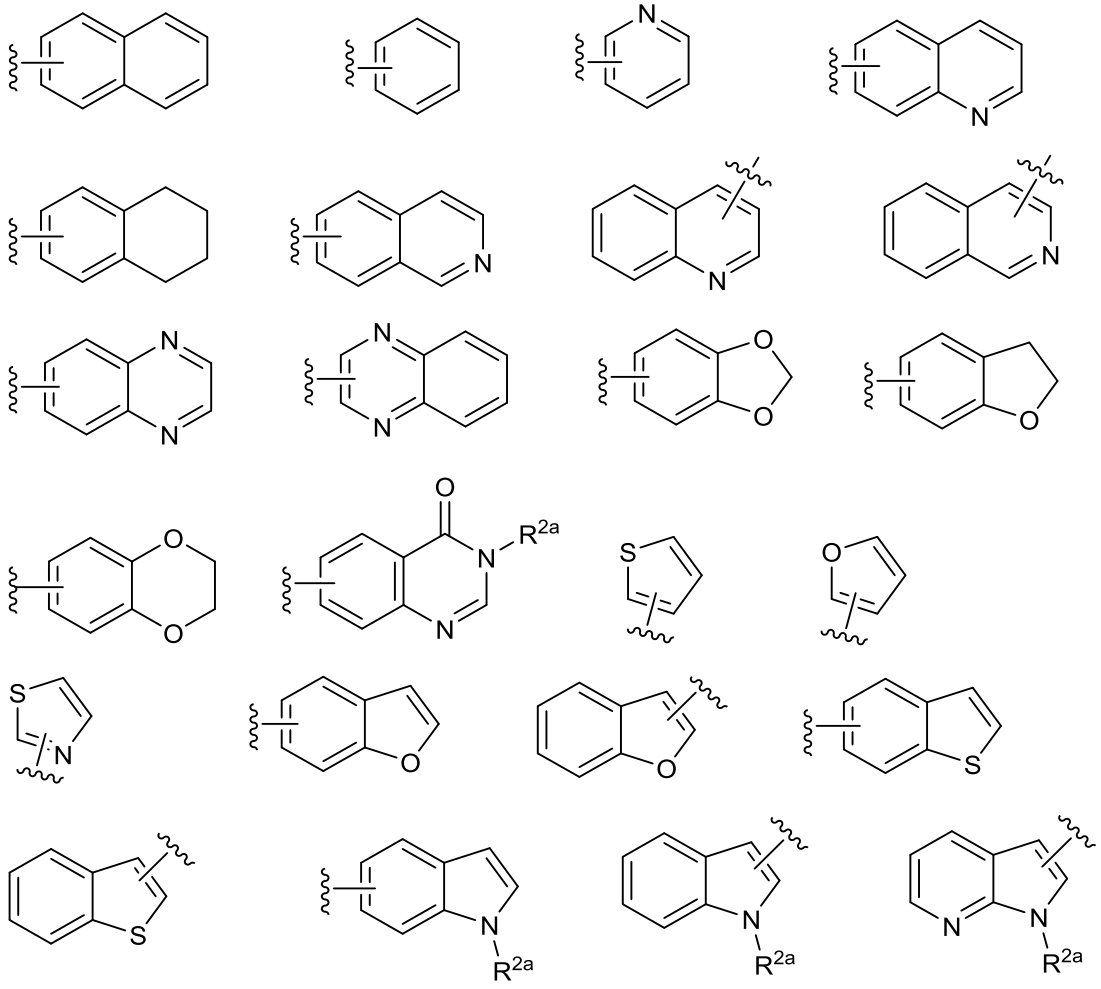
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es $-C(R^7)_2-$, donde una aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 es hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, halo, o -CN; y donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$, o $-S(O)_2R^{7a}$; o donde dos apariciones de R^{7b}, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

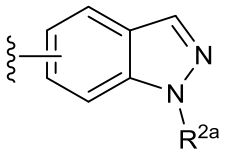
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6, donde W es $-CH_2-$, $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada

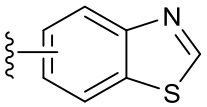
aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

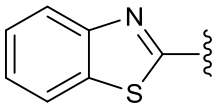
8. El compuesto de la reivindicación, donde el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el anillo A es un grupo seleccionado de:









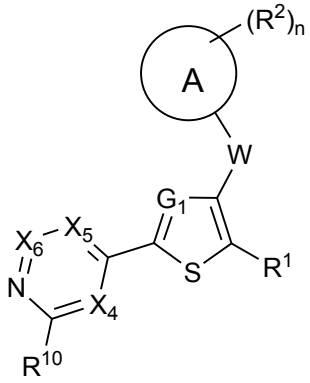
donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

10. El compuesto de la reivindicación 8, donde:

el anillo A es un grupo naftilo o fenilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o $-C(O)H$; y n es 0 a 3.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R1 es $-C(O)OH$.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula **II**:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

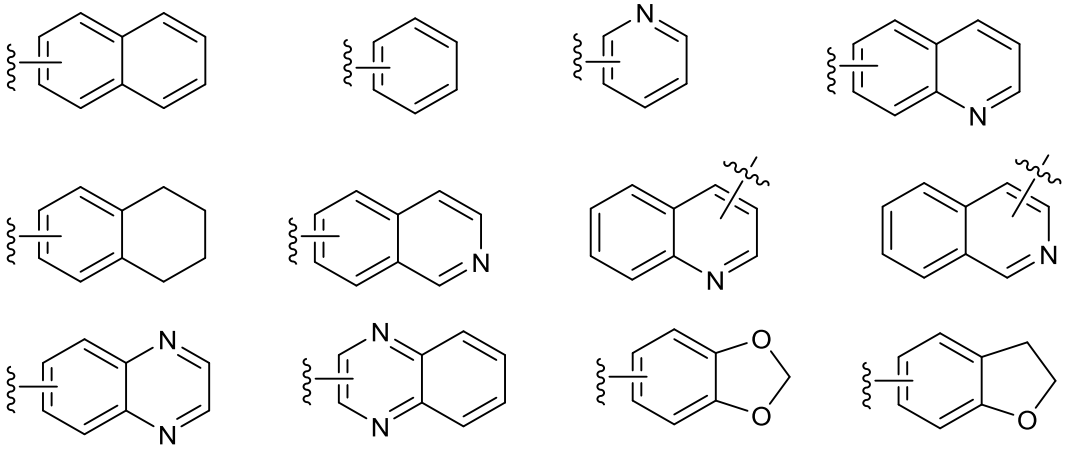
X_4, X_5 y X_6 son cada uno de ellos independientemente $-CR^{10}$ o N, siempre que no más de dos apariciones de X_4, X_5 y X_6 sean N;

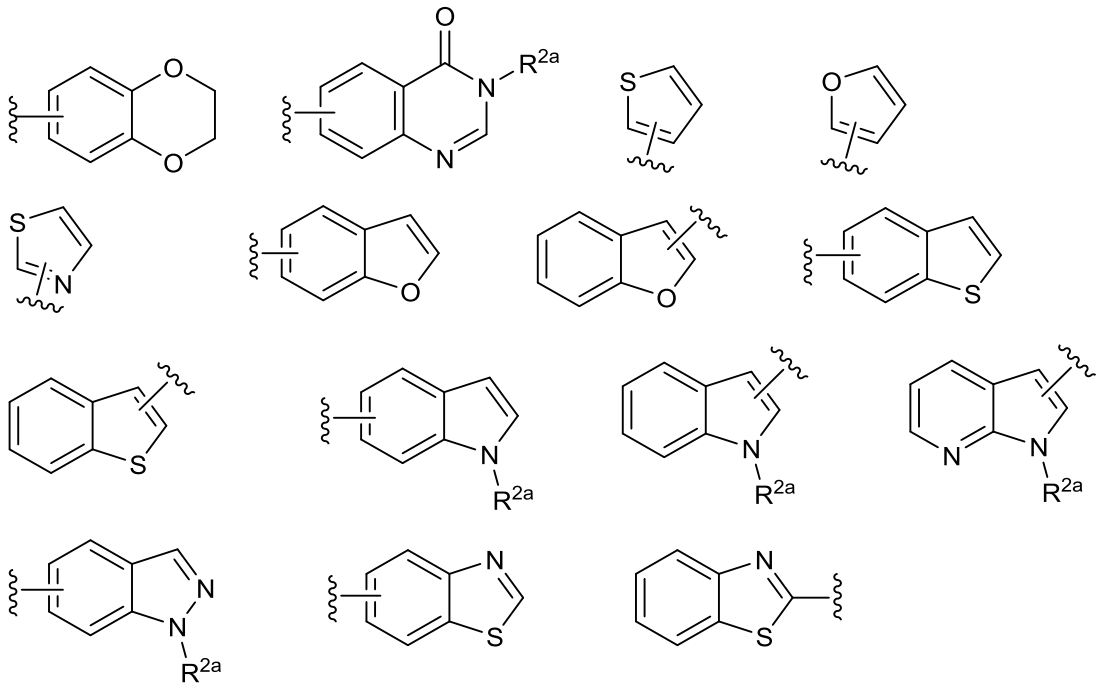
o dos grupos adyacentes seleccionados de R^{10}, X_4, X_5, y X_6, tomados juntos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde todos de X^4, X^5, o X^6 son CR^{10}.

14. El compuesto de la reivindicación 12, donde el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y n es 0 a 3.

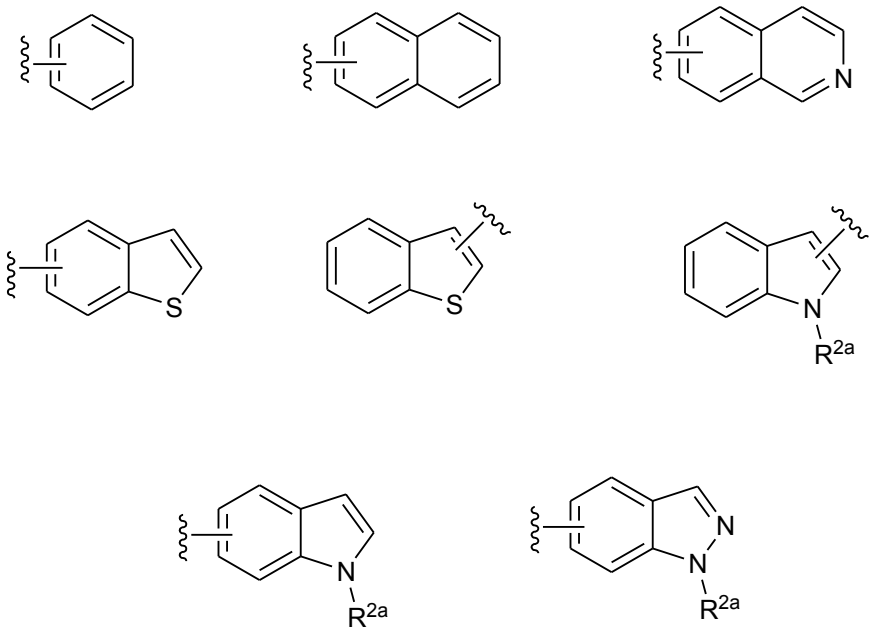
15. El compuesto de la reivindicación 14, donde A es un grupo seleccionado de:





donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

16. El compuesto de la reivindicación 14, donde A es un grupo seleccionado de:



donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, y donde R^{2a} es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, arilo de 6 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

17. El compuesto de la reivindicación 14, donde el anillo A es un grupo naftilo; cada aparición de R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

18. El compuesto de la reivindicación 14, donde el anillo A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halógeno, alquilo C_{1-3}, -CN, haloalquilo C_{1-3}, $-OC_{1-3}$ alquilo, $-OC_{1-3}$ haloalquilo, $-NHC(O)C_{1-3}$ alquilo, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ alquilo, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, o –C(O)H; y n es 0 a 3.

19. El compuesto de la reivindicación 12, donde W se selecciona de $-C(R^7)_2-$, donde cada aparición de R^7 es hidrógeno y la otra aparición de R^7 se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-N(R^{7b})_2$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, halo o -CN; y

donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

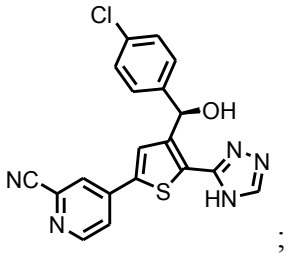
cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)R^{7a}$ o $-S(O)_2R^{7a}$; o

donde cualquiera de dos apariciones de R^7, R^{7a}, o R^{7b} tomadas juntas con el átomo al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

o donde cualquiera de dos apariciones de R^{7a} y R^2, o R^{7b} y R^2 tomadas juntas con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

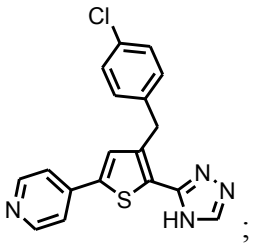
20. El compuesto de la reivindicación 19, donde W es $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$, $-CH_2-$, $-C(H)(OR^{7a})-$, $-NR^{7b}-$, o $-N(R^{7a})C(O)-$, donde cada aparición de R^{7a} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; y cada aparición de R^{7b} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

21. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



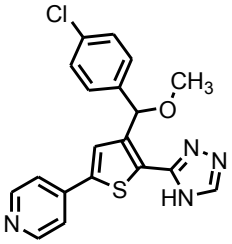
;

3



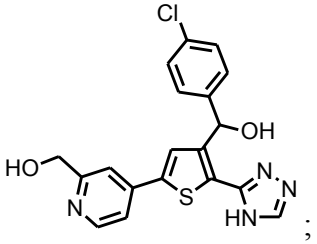
;

5



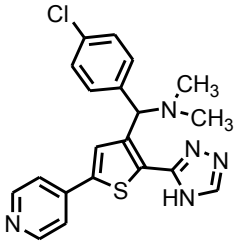
;

6



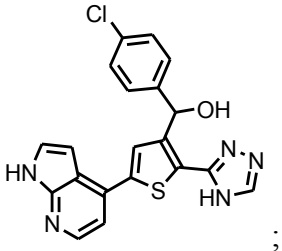
;

8



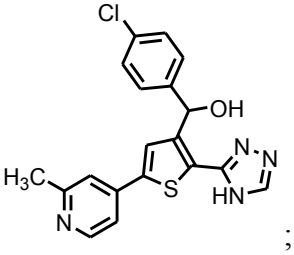
;

9



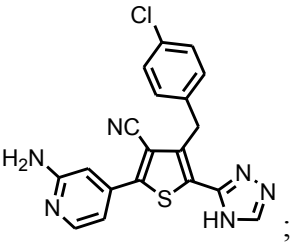
;

10



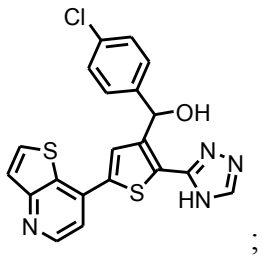
;

11



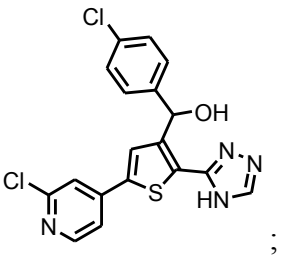
;

12



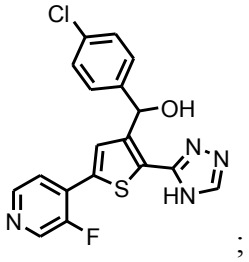
;

13



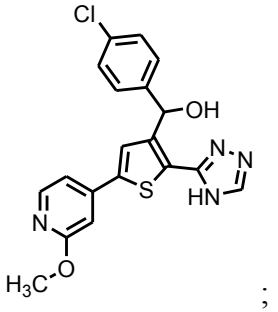
;

14



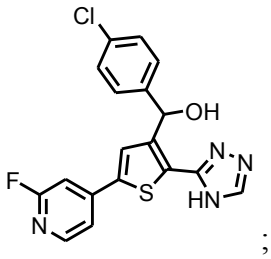
;

16



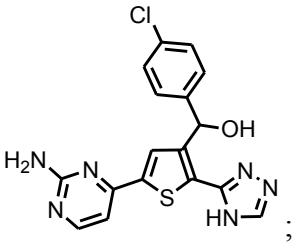
;

17



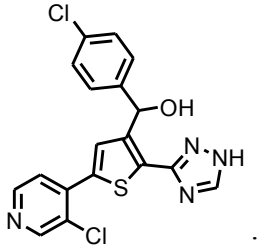
;

21



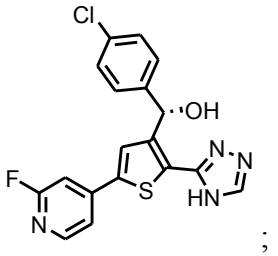
;

23



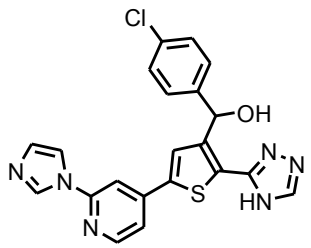
;

25



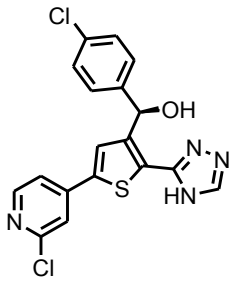
;

26



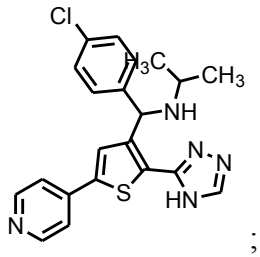
;

28



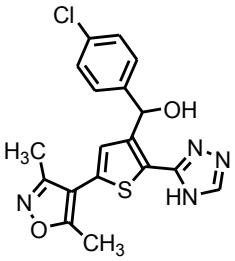
;

30



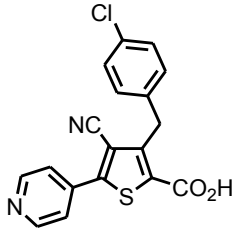
;

33



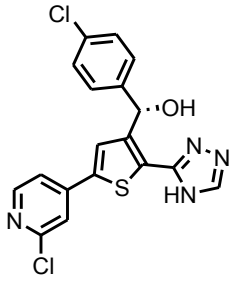
;

34



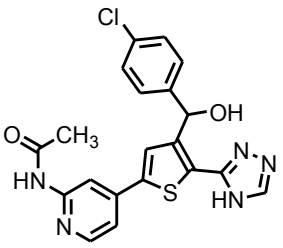
;

36



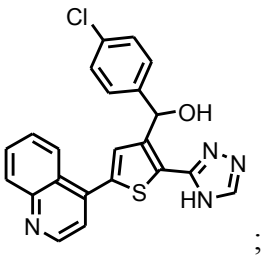
;

40



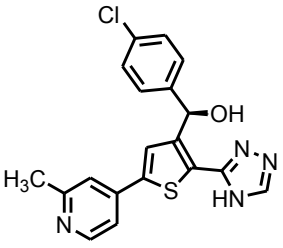
;

41



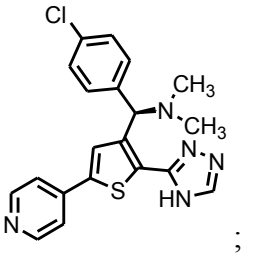
;

42



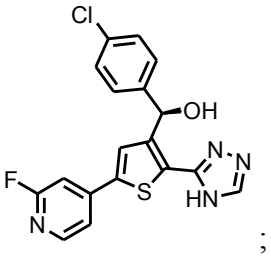
;

43



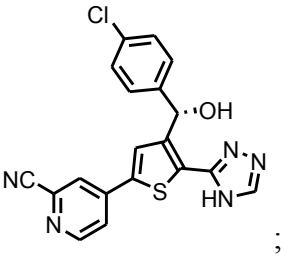
;

44



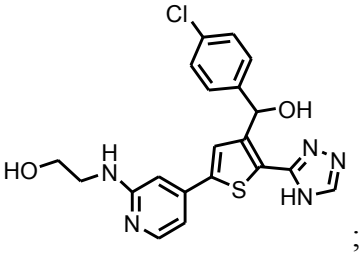
;

45



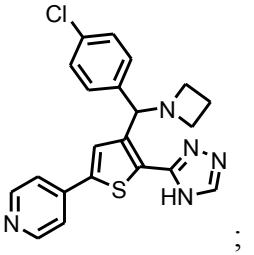
;

48



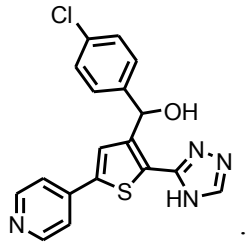
;

49



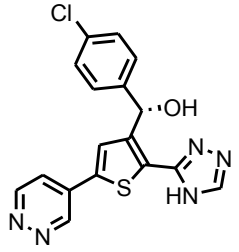
;

51



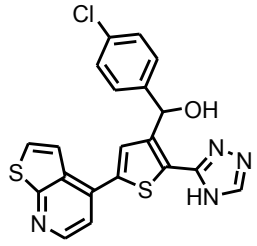
;

52



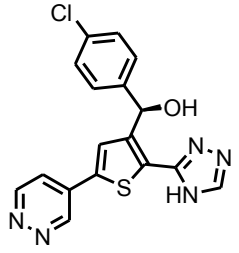
;

55



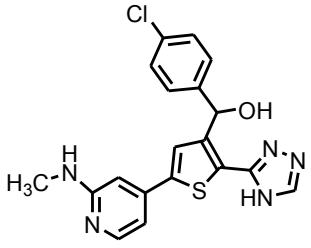
;

57



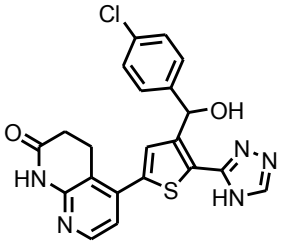
;

59



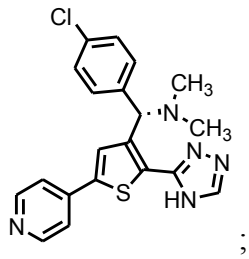
;

62



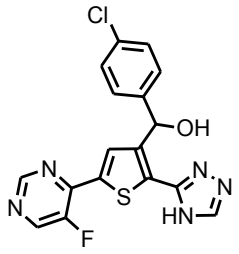
;

64



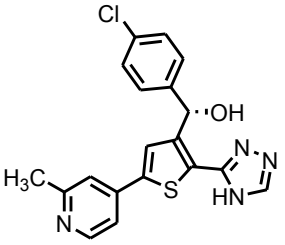
;

65



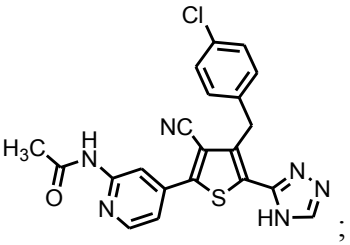
;

68



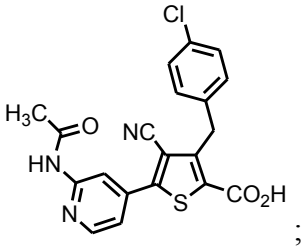
;

69



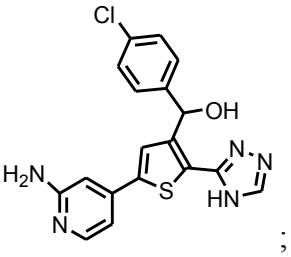
;

71



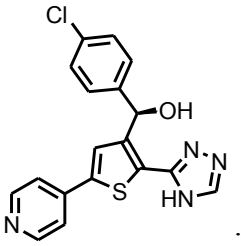
;

74



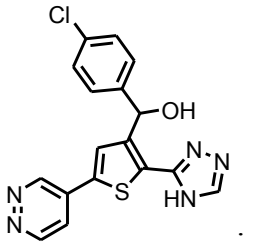
;

75



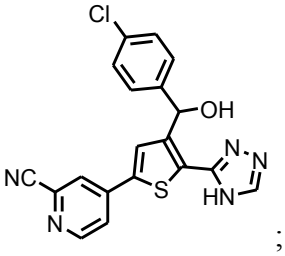
;

77



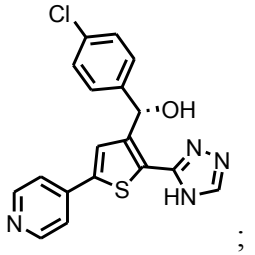
;

79



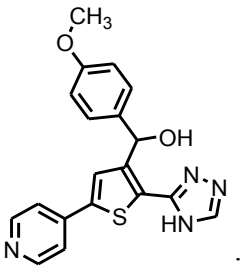
;

81



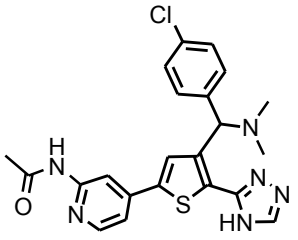
;

84



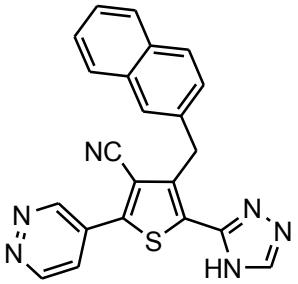
;

85



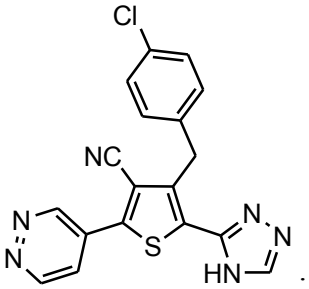
;

86



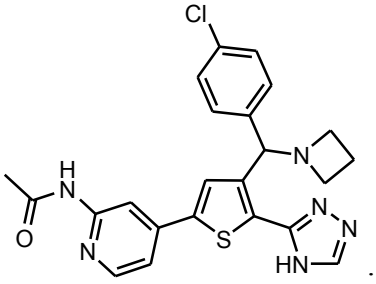
;

88



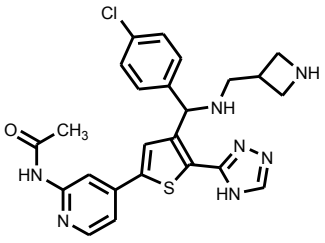
;

89



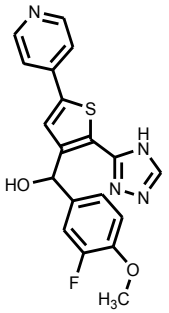
;

90



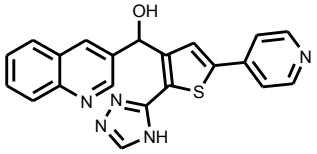
;

129



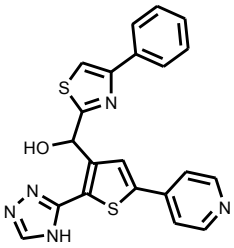
;

130



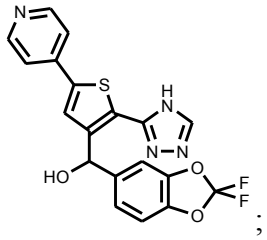
;

132



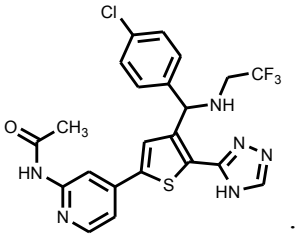
;

133



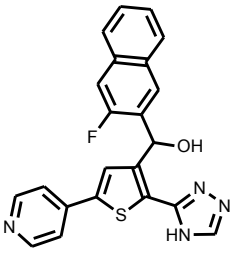
;

134



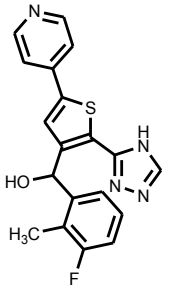
;

135



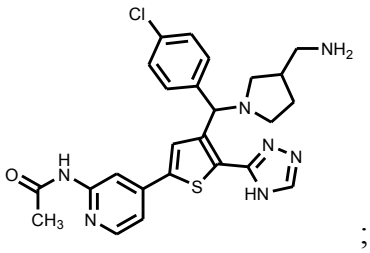
;

136



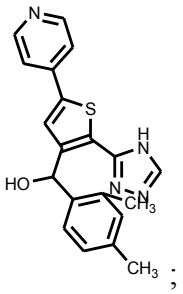
;

138



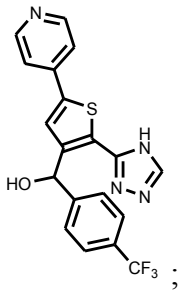
;

139



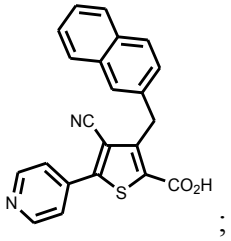
;

141



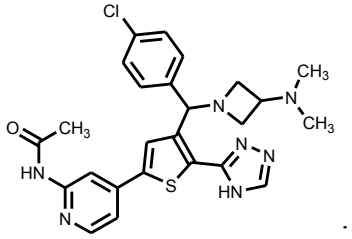
;

142



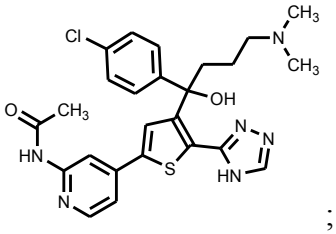
;

143



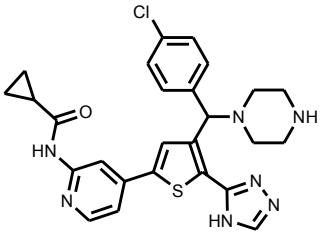
;

144



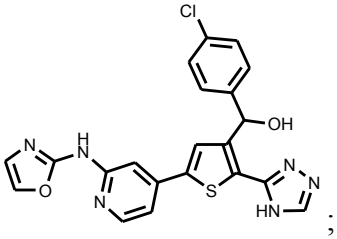
;

145



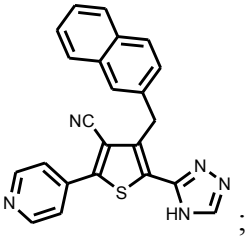
;

146



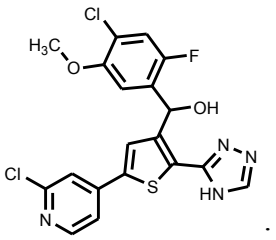
;

147



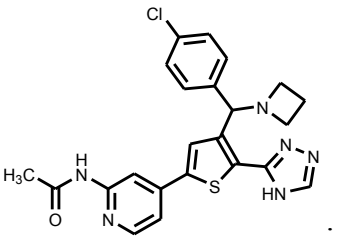
;

148



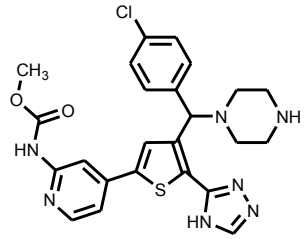
;

149



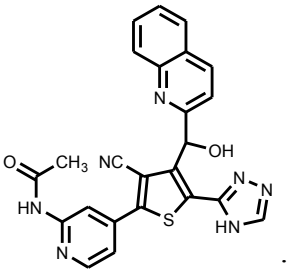
;

151



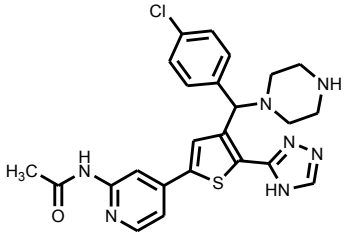
;

152



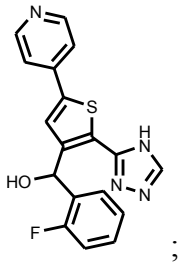
;

153



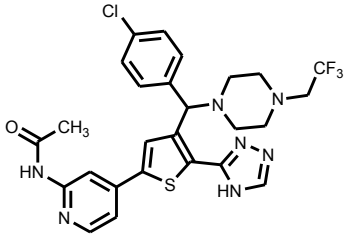
;

154



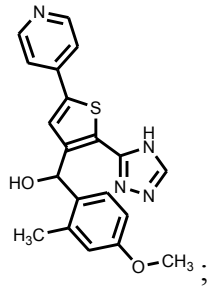
;

155



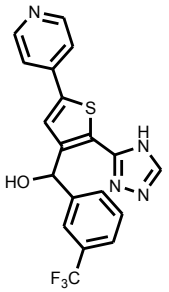
;

157



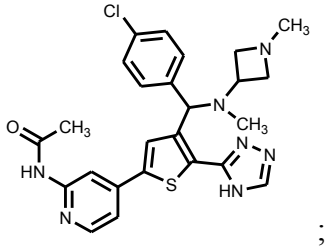
;

158



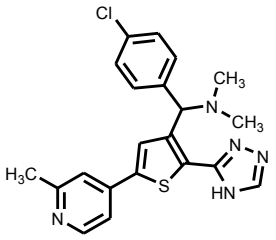
;

159



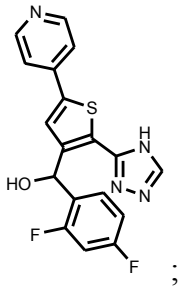
;

160



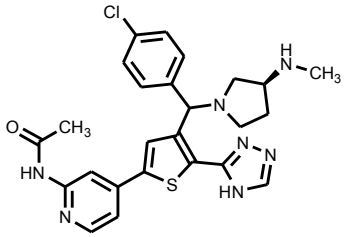
;

161



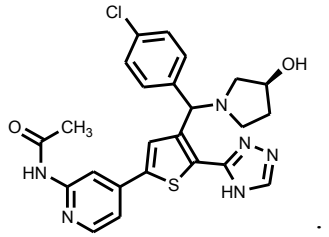
;

162



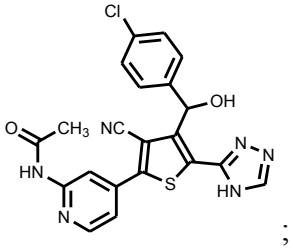
;

163



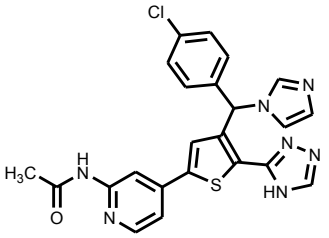
;

164

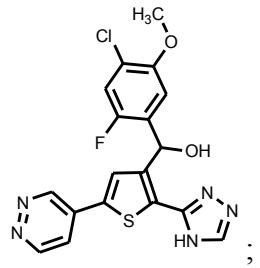


;

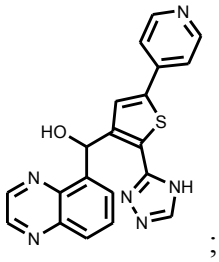
165



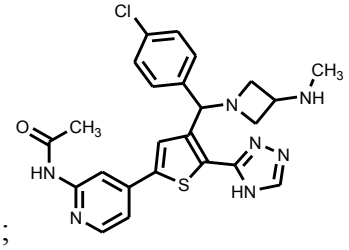
167


;

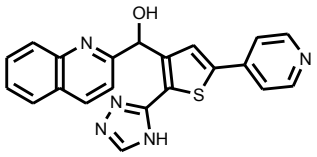
168


;

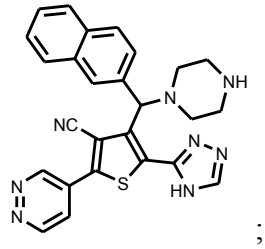
169


;

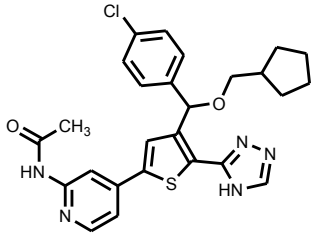
170


;

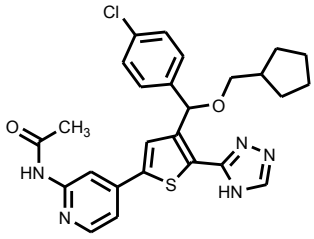
171


;

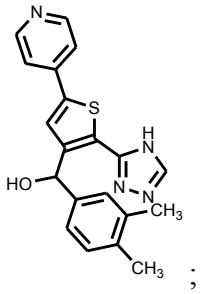
172


;

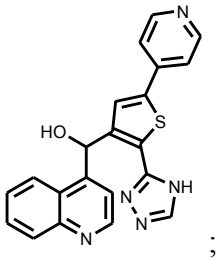
173


;

173

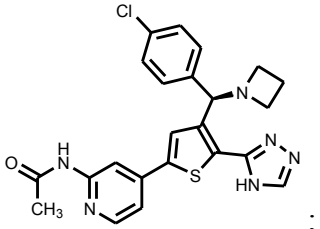

;

174



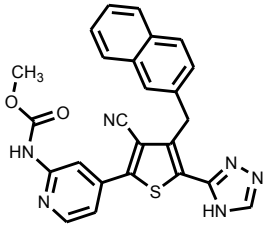
;

175



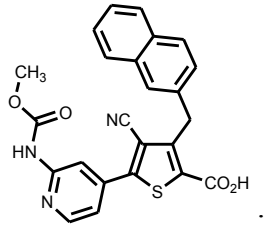
;

176



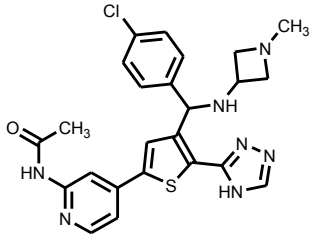
;

179



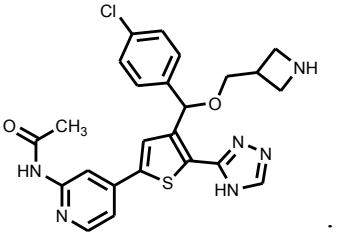
;

180



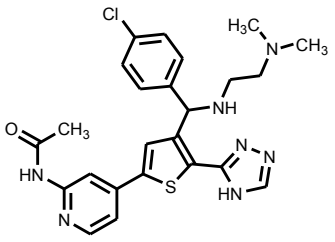
;

181



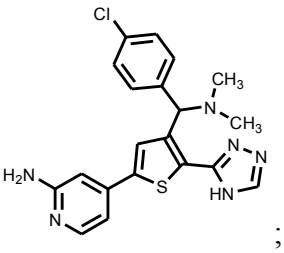
;

182



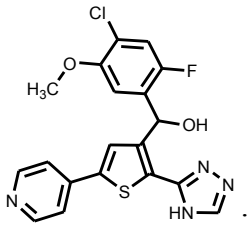
;

184



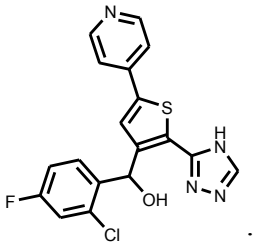
;

185



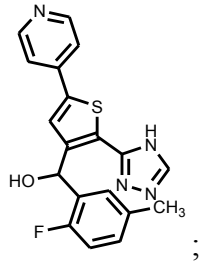
;

186



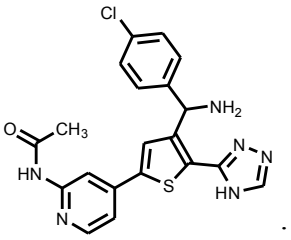
;

187



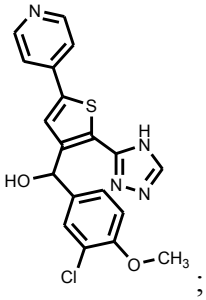
;

188



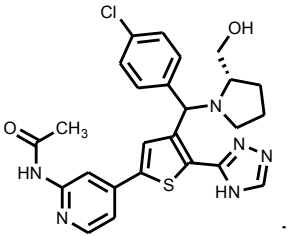
;

189



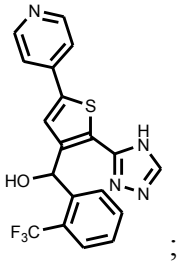
;

191



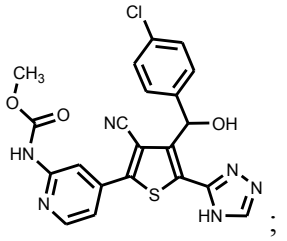
;

192



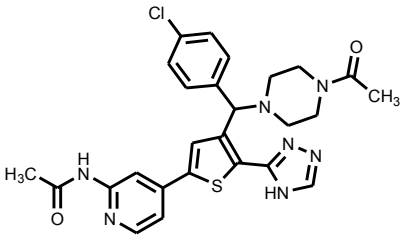
;

193

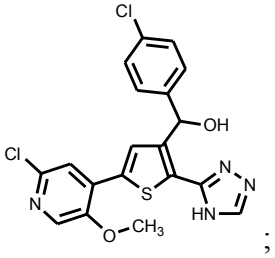


;

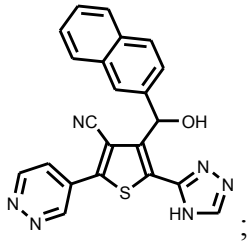
195


;

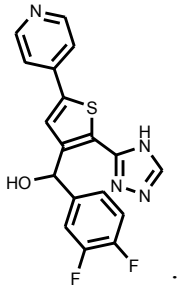
196


;

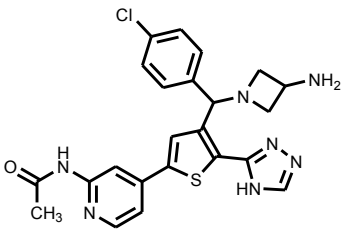
197


;

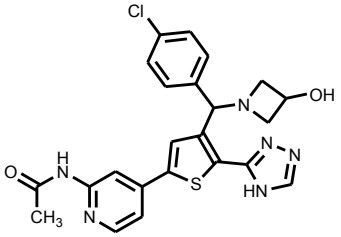
198


;

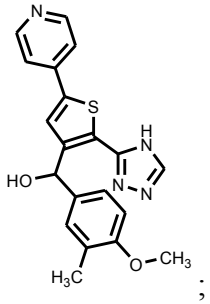
199


;

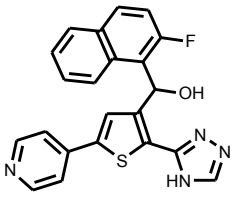
200


;

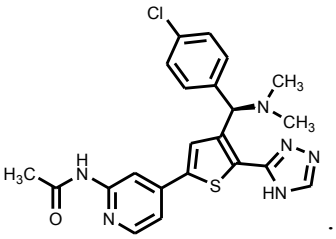
201


;

202

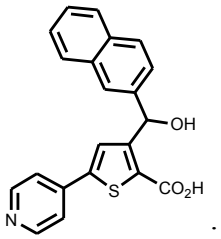

;

203



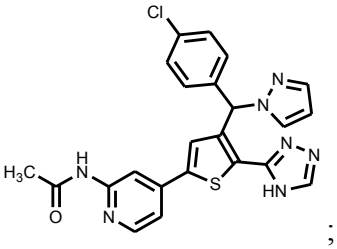
;

204



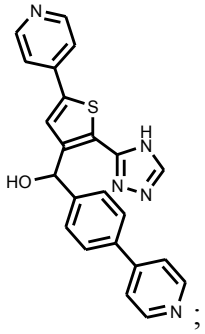
;

205



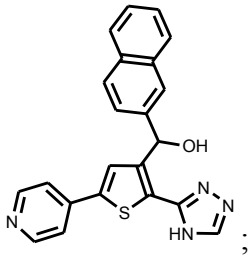
;

206



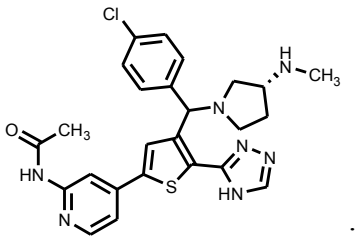
;

207



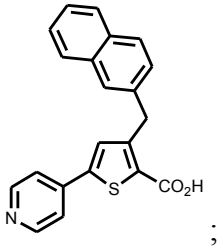
;

208



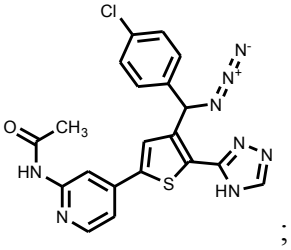
;

209



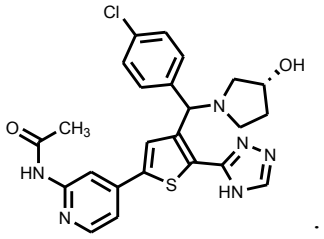
;

210

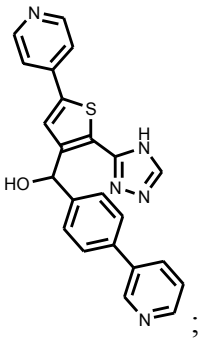


;

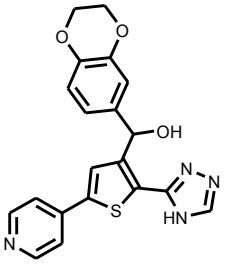
211


;

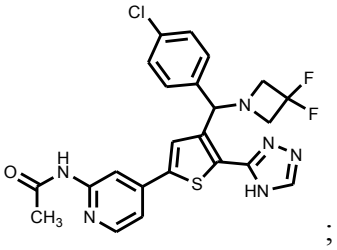
212


;

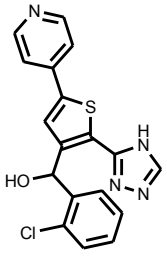
214


;

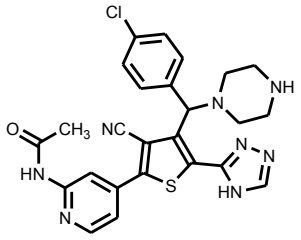
215


;

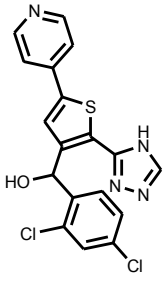
216

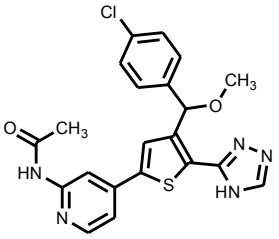

;

217

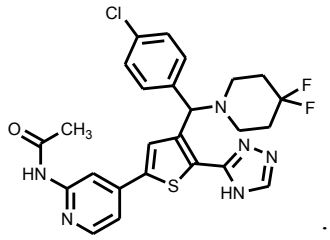

;

218


;

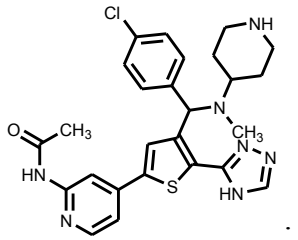

;

219



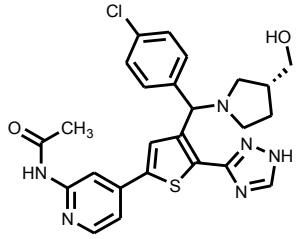
;

220



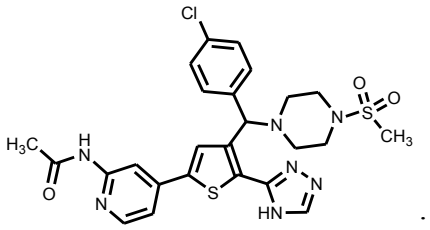
;

221



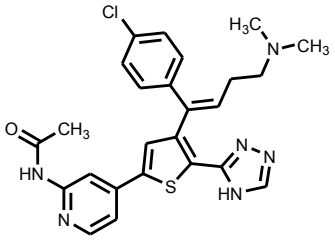
;

222



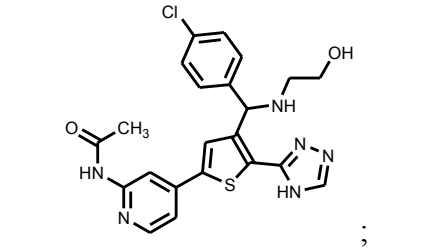
;

223



;

224



;

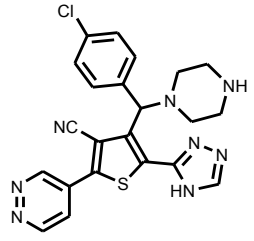
225

;

226

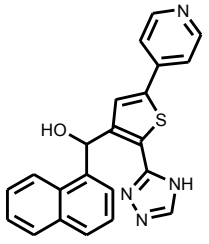
;

227

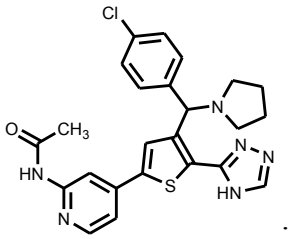


;

228

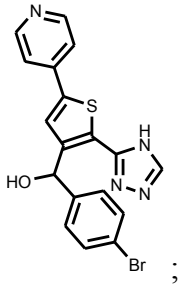


;



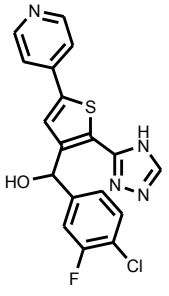
;

230



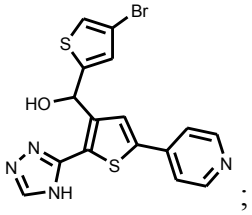
;

231



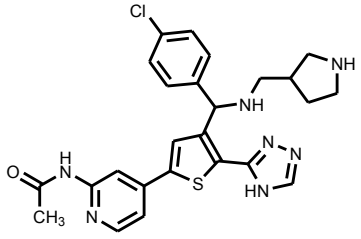
;

232



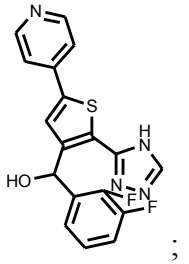
;

233



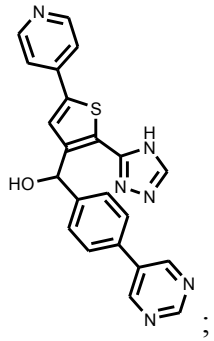
;

234

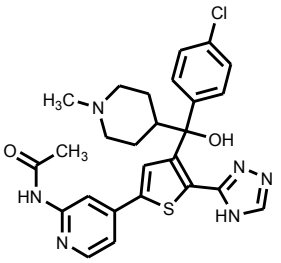


;

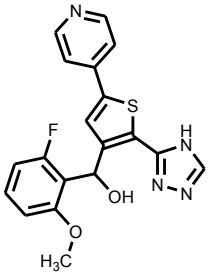
235


;

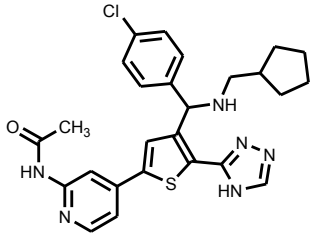
236


;

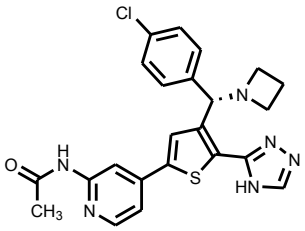
237


;

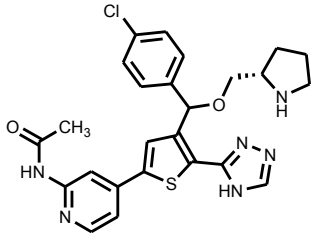
239


;

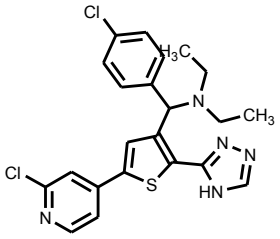
240


;

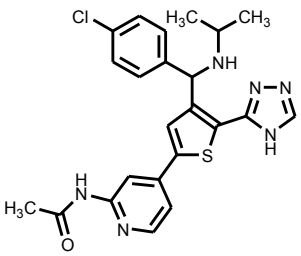
241


;

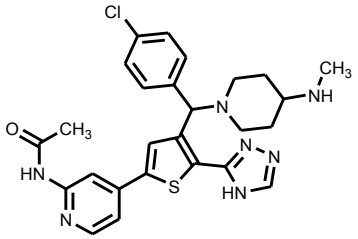
242


;

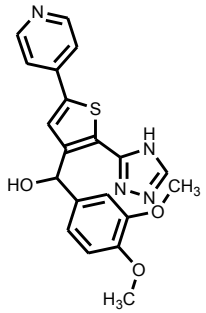
243


;

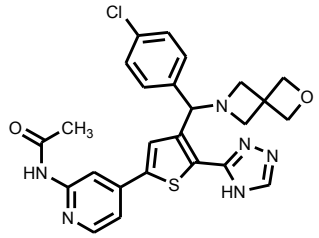
244


;

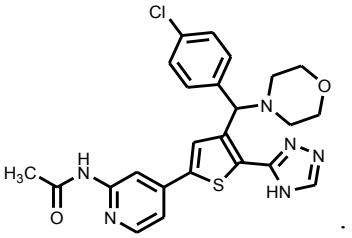
245


;

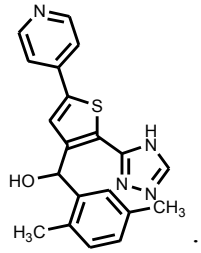
246


;

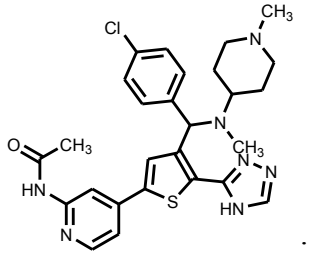
247


;

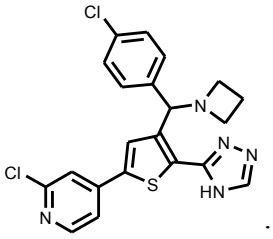
248

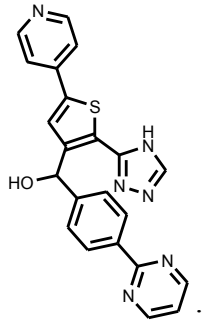

;

249

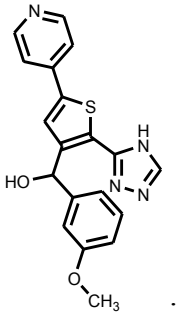

;

250


;

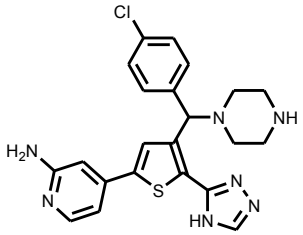

;

251



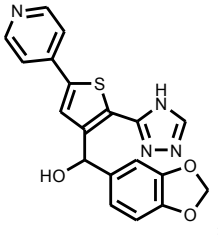
;

252



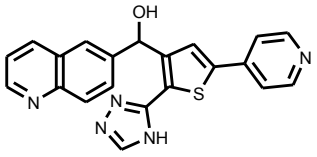
;

253



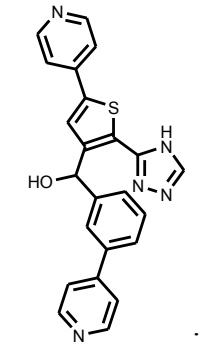
;

254



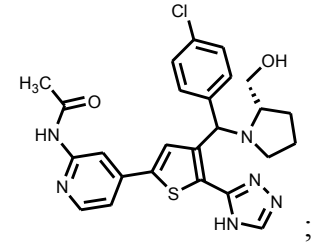
;

256



;

257



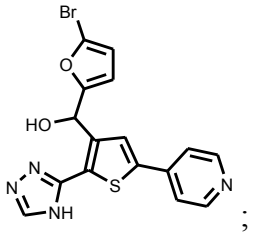
;

258

;

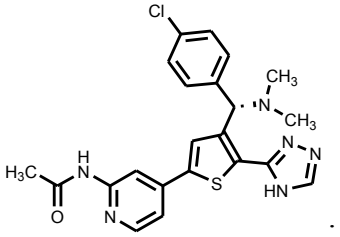
259

;



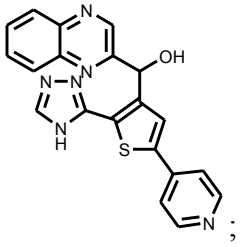
;

260



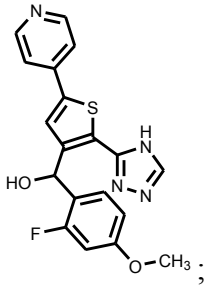
;

261



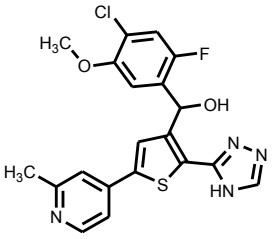
;

263



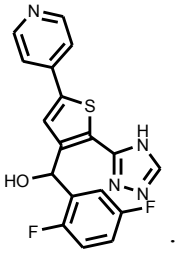
;

264



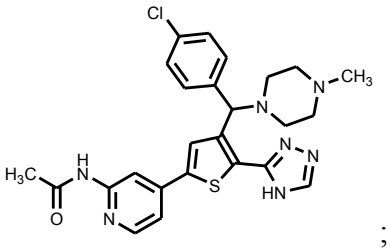
;

265



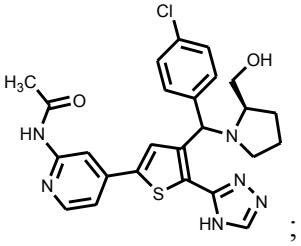
;

266



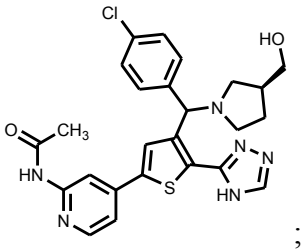
;

267

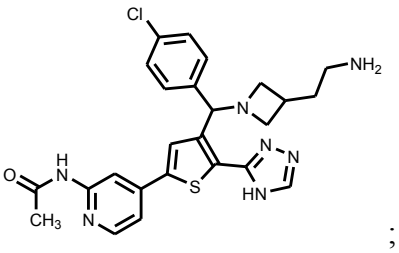


;

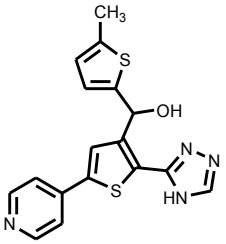
268


;

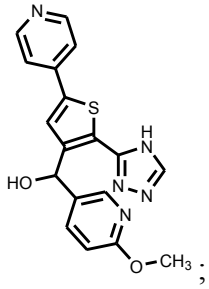
269


;

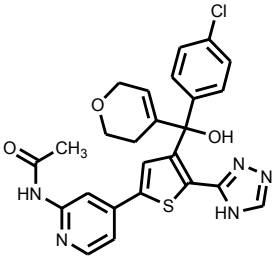
270


;

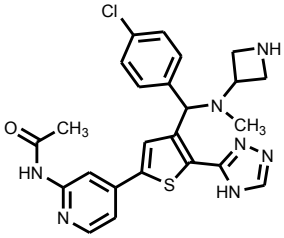
271


;

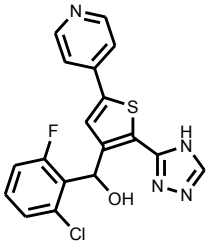
272


;

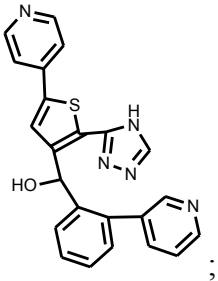
273


;

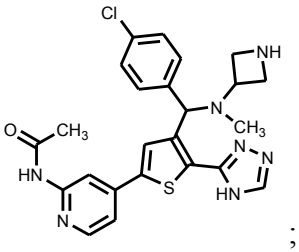
274


;

275

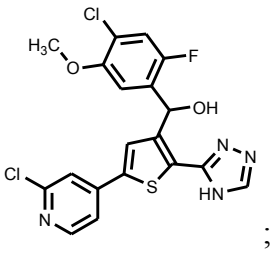

;

276



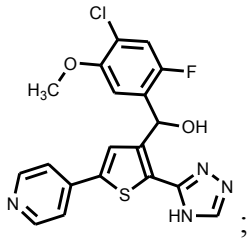
;

277



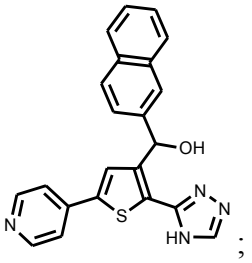
;

278



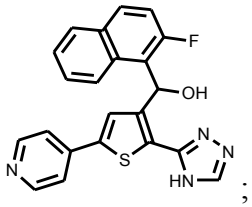
;

279



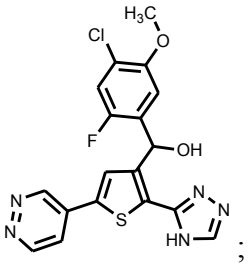
;

280



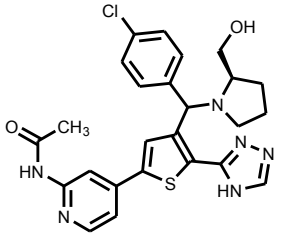
;

281



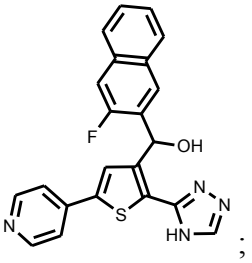
;

282



; and

283



;

284

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10-0020

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie S.A.S.
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 6th Floor
Bogota
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

located at

40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139, United States of America

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or OLGA GEORGETTE OTERO

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; recordals of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Cambridge, MA USA
February 20, 2013

PODER

La abajo firmada,

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliada en

40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139, Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o OLGA GEORGETTE OTERO

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial , competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en James D. Darnley Jr.
Vice President & Chief IP Counsel

BAKER & McKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 20th day of February

20 13 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That James D. Darnley Jr.

of legal age and domiciled in

Massachusetts USA

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Vice President & Chief IP Counsel

of the corporate person

4. That the corporate person

having its home office in

40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

Board of Directors resolution dated March 11, 2002.
The Restated Certificate of Incorporation was filed in May 14, 2008 and the most recent version of the By-laws was adopted on the same date

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 20 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Diana E. Gentile 2/20/13

DIANA E. GENTILE
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
November 1, 2013

Practitioner's Docket No. MPI10-008P1M *PATENT*

For: U.S. and Foreign Rights
For: U.S. Application
By: Inventors

ASSIGNMENT OF INVENTION

WHEREAS,

ASSIGNORS:

Stepan Vyskocil
34 Eustis Street, Arlington, Massachusetts 02476
Nationality: Czech Republic

Masaaki Hirose
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPAN
Nationality: Japan

Zhigen Hu
42 Truman Road, Newton Center, Massachusetts 02459
Nationality: China (People's Republic)

Yongbo Hu
24 Shepard Court, Winchester, Massachusetts 01890
Nationality: United States

Hong Myung Lee
321 Harvard Street, #309, Cambridge, Massachusetts 02139
Nationality: Republic of Korea

Zhan Shi
18 Shagbark Road, Concord, Massachusetts 01742
Nationality: United States

Tianlin Xu
2 Arrowwood Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545
Nationality: ~~China (People's Republic)~~ United States

July 7th, 2011

have co-invented a certain invention entitled:

HETEROARYLS AND USES THEREOF

for which a provisional application for a United States patent was filed on August 11, 2010, under U.S. Application No. 61/372,594; and

WHEREAS,

ASSIGNEE:
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
40 Landsdowne Street
Cambridge, Massachusetts 02139
State of Incorporation: Delaware

is desirous of acquiring ASSIGNORS' entire domestic and foreign right, title, and interest in and under the invention described in the patent application;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, ASSIGNORS hereby, without reservations, sell, assign and transfer to ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest in and to the invention in the United States and in every foreign country, and our entire right, title, and interest in and to the patent application and such other applications (e.g., provisional applications, non-provisional applications, continuations, continuations-in-part, divisionals, reissues, reexaminations, National phase applications, including petty patent applications and utility model applications) as may be filed on the invention in the United States or in any foreign country, and the patents, extensions, or derivations thereof, both foreign and domestic, that may issue thereon; said invention, applications, and patents to be held and enjoyed by ASSIGNEE for its own use and behalf and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said patents may be granted as fully and entirely as the same would have been held by us had this assignment and sale not been made.

ASSIGNORS hereby authorize the ASSIGNEE to insert in this assignment document the filing date and application number of the application if the date and number are unavailable at the time this document is executed.

ASSIGNORS hereby acknowledge that this assignment, being of our entire right, title and interest in and to said invention, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all such Letters Patent to ASSIGNEE for its own name as assignee of the entire right, title and interest therein. ASSIGNORS further acknowledge that this assignment carries with it the right in ASSIGNEE to claim under the Patent Cooperation Treaty, the International Convention and/or other international arrangement for any such application the date of the United States application (or any other application on the invention) to gain priority with respect to other applications.

Practitioner's Docket No. I10-008P1M

ASSIGNORS hereby covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS further covenant that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the ASSIGNEE, execute and deliver such additional assignments and other writings and do such additional acts as the ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE's enjoyment of this assignment, and render all necessary assistance in making application for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, reexamined, and National phase patents of the United States or of any and all foreign countries on the invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, and by executing statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representative of all parties hereto.

AND, ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue such Letters Patent as shall be granted upon said application or applications based thereon to said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 21 day of June, 2011.

Signature of Inventor Stepan Vyskocil

Witness 1 Signature

STEVE P LANGSTON

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

164 Mill Road North Andover MA 01845

Witness 1 Address

Matthew Jones

Witness 2 Signature

Matthew Jones

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

3 Plaza Ave, Stoneham, MA, 02180

Witness 2 Address

Practitioner's Docket No. MPI10-008P1M

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 23rd day of June, 2011.

Masaaki Hirose

Signature of Inventor Masaaki Hirose

Atsuo Baba

Witness 1 Signature

Atsuo Baba

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 Japan

Witness 1 Address

Satoshi Sasaki

Witness 2 Signature

Satoshi Sasaki

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 Japan

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 7 day of July, 2011.

Signature of Inventor Zhigen Hu

Witness 1 Signature

ANN SHERRY

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

46 Huron Circle, Dorchester, MA 02124

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

PAULA SWIRKA

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

36 Harrison Ave, Saugus, MA 01906

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 06 day of June, 2011.

Yongbo Hu

Signature of Inventor Yongbo Hu

Witness 1 Signature

He Xu

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

43. Glover Rd. Needham MA 02494

Witness 1 Address

R Scott Rowland

Witness 2 Signature

R Scott Rowland

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

65 Fuller Ave, Swampscott, MA 01907

Witness 2 Address

Practitioner's Docket No. 110-008P1M

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 3rd day of June, 2011.

Signature of Inventor Hong Myung Lee

INDU BHARTHAN

Witness 1 Signature

INDU BHARATHAN

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

101 WESTERN AVE, CAMBRIDGE, MA-02139

Witness 1 Address

Yingchun Ye

Witness 2 Signature

Yingchun Ye

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

36 Hurley Street, Belmont, MA 02478

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 6th day of June, 2011.

Signature of Inventor Zhan Shi

Witness 1 Signature

LI, GANG

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

3 Hundreds Road, Westborough, MA01581

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

STEVEN PAUL LAWCSTON

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

164 Mill Road North Andover MA 01845

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 9th day of June, 2011.



Signature of Inventor Tianlin Xu



Witness 1 Signature

RYAN CHAN

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

139A JAQUES ST SOMERVILLE, MA 02145

Witness 1 Address



Witness 2 Signature

Matthew Duffey

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

1 Emerson Pl. #8E Boston, MA 02114

Witness 2 Address

Documento de Abogado No. MPI11-008P1M **PATENT**

Para: **Derechos en EEUU y el extranjero**

Para: **Solicitud Estadounidense**

Por: **Los inventores**

CESIÓN DE INVENCIÓN

CONSIDERANDO QUE LOS

CEDENTES:

Stepan Vyskocil

34 Eutis Street, Arlington, Massachusetts 02476

Nacionalidad: República Checa

Masaaki Hirose

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Nacionalidad: Japón

Zhigen Hu

42 Truman Road, Newton Center, Massachusetts 02459

Nacionalidad: China (República Popular)

Yongbo Hu

24 Shepard Court, Winchester, Massachusetts 01890

Nacionalidad: Estados Unidos

Hong Myung Lee

321 Harvard Street, #309, Cambridge, Massachusetts 02139

Nacionalidad: República de Corea

Zhan Shi

18 Shagbark Road, Concord, Massachusetts 01742

Nacionalidad: Estados Unidos

Tianlin Xu

2 Arrowwood Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545

Nacionalidad: Estados Unidos

Hemos inventado en conjunto una cierta invención titulada:

HETEROARILOS Y SUS USOS

para la cual hemos presentado una solicitud de patente provisional en los Estados Unidos el 11 de agosto de 2010, bajo el número de solicitud Estadounidense No. 61/372.594; y

CONSIDERANDO QUE EL,

CESIONARIO:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

40 Landsdowne Street

Cambridge, Massachusetts 02139

Estado de incorporación: Delaware

está deseosa de obtener los derechos completos domésticos y extranjeros, título e intereses en y bajo la dicha invención descrita en la solicitud de patente;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia de la misma reconocemos aquí, los CEDENTES, sin reserva, hemos vendido, cedido, transferido a la CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales, y designados, nuestro derecho completo, título e interés en, y a la solicitud de patente y todas las otras solicitudes (por ejemplo, solicitudes provisionales, solicitudes no provisionales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, reemisiones, reexamenes, solicitudes de fase nacional, incluyendo solicitudes de patente pequeñas y solicitudes de modelo de utilidad) que se hayan presentado para la invención en los Estados Unidos o en cualquier país extranjero, y las patentes, extensiones, o derivaciones de estas, tanto domésticas como extranjeras, que puedan ser otorgados para esta; dicha invención, solicitudes, y patentes serán propiedad y para disfrute de la CESIONARIA para su propio uso y a nombre de sus sucesores, representantes legales y designados, hasta el final completo del término para el cual dichas patentes puedan ser otorgadas de manera tan completa y total como si fuera nuestra propiedad si esta cesión y venta no se hubiera llevado a cabo.

Los CEDENTES autorizamos aquí a la CESIONARIA para insertar en este documento de cesión la fecha de presentación y el número de la solicitud de patente en caso de que dicha fecha y número no estuvieran disponibles en el momento de firmar este documento.

Los CEDENTES reconocemos que esta cesión, de nuestro entero derecho, título e interés en y para dicha invención, pasa junto con este el derecho de la CESIONARIA de presentar ante y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualquiera y todos los títulos de patente mediante los abogados y agentes seleccionados por la CESIONARIA y el derecho para procurar el otorgamiento de todos de tales títulos de patente a la CESIONARIA a su nombre como cesionaria del derecho completo, título e interés de esta. Los CEDENTES reconocemos además que esta cesión pasa junto con este el derecho de la CESIONARIA de reclamar bajo el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, el Convenio Internacional u otro arreglo internacional para cualquiera de tales solicitudes, la fecha de la solicitud Estadounidense (o cualquier otra solicitud basada en esta invención) como prioridad sobre cualquier otra solicitud.

Los CEDENTES nos comprometemos por el presente que no hemos firmado, y no firmaremos, ninguna cesión, venta, acuerdo o contrato que esté en conflicto con el presente.

Los CEDENTES nos comprometemos además que en cualquier momento bajo solicitud, sin ninguna consideración adicional, pero los gastos a cargo de la Cesionaria, firmar y entregar cesiones adicionales y otros escritos y efectuar actos adicionales que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el disfrute por parte de la CESIONARIA de esta cesión, y prestar toda la ayuda necesaria para elaborar solicitudes y obtener patentes originales, de continuación, de continuación en parte, divisionales, reemisión, reexaminadas, y de fase nacional en los Estados Unidos o en cualquier país extranjero con respecto a la invención, para ejercer cualesquier derechos o derechos de acción devengados como resultado de tales solicitudes o patentes, y para firmar declaraciones y otros affidavits, entendiéndose que el anterior reconocimiento y acuerdo obliga, y redunda en el beneficio de los designados y representantes legales de las partes involucradas.

Y, los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos para que emita tales títulos de patente de dicha solicitud o solicitudes en las cuales se basa el presente, a nombre de dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y designados.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 21 de junio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Stepan Vyskocil

(Firmado)

Firma del testigo 1

Steven P Langston

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

164 Mill Rd., North Andover, MA 01845

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Matthew Jones

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

3 Plaza Ave, Stoneham, MA 02180

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 23 de junio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Masaaki Hirose

(Firmado)

Firma del testigo 1

Atsuo Baba

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Satoshi Sasaki

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 7 de julio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Zhigen Hu

(Firmado)

Firma del testigo 1

Ann Sherry

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

46 Huron Circle, Dorchester, MA 02124

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Paula Swirka

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

36 Harrison Ave., Saugus, MA 01906

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 6 de junio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Yongbo Hu

(Firmado)

Firma del testigo 1

He Xu

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

43, Glover Rd., Needham, MA 02484

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

R. Scott Ronland

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

65 Fuller Ave., Swampscott, MA 01907

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 3 de junio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Hong Myung Lee

(Firmado)

Firma del testigo 1

Indu Bharathan

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

101 Western Ave., Cambridge, MA 02139

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Yingchun Ye

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

36 Hurley Street, Belmont, MA 02478

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 6 de Junio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Zhan Shi

(Firmado)

Firma del testigo 1

Li, Gang

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

3 Hundreds Road, Westborough, MA 01581

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Steven Paul Langston

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

164 Mill Road, North Andover, MA 01845

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 2 de agosto de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Tianlin Xu

(Firmado)

Firma del testigo 1

Ryan Chan

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

139A Jaques St., Somerville, MA 02145

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Matthew Duffey

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

1 Emerson Pl., #8E, Boston, MA 02114

Dirección del testigo 2

Practitioner's Docket No. MPI11-001P1M *PATENT*

For: U.S. and Foreign Rights
For: U.S. Application
By: Inventors

ASSIGNMENT OF INVENTION

WHEREAS,

ASSIGNORS:

Brian S. Freeze
67 Gates Street, Unit 1, Boston, Massachusetts 02127
Nationality: United States

Masaaki Hirose
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPAN
Nationality: Japan

Yongbo Hu
24 Shepard Court, Winchester, Massachusetts 01890
Nationality: United States

Todd B. Sells
32 Ray Avenue, Bellingham, Massachusetts 02019
Nationality: United States

Zhan Shi
18 Shagbark Road, Concord, Massachusetts 01742
Nationality: United States

Stepan Vyskocil
34 Eustis Street, Arlington, Massachusetts 02476
Nationality: Czech Republic

Tianlin Xu
2 Arrowwood Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545
Nationality: United States

have co-invented a certain invention entitled:

HETEROARYLS AND USES THEREOF

for which a provisional application for a United States patent was filed on February 1, 2011, under U.S. Application No. 61/438,375; and

WHEREAS,

ASSIGNEE:
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
40 Landsdowne Street
Cambridge, Massachusetts 02139
State of Incorporation: Delaware

is desirous of acquiring ASSIGNORS' entire domestic and foreign right, title, and interest in and under the invention described in the patent application;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, ASSIGNORS hereby, without reservations, sell, assign and transfer to ASSIGNEE, its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest in and to the invention in the United States and in every foreign country, and our entire right, title, and interest in and to the patent application and such other applications (e.g., provisional applications, non-provisional applications, continuations, continuations-in-part, divisionals, reissues, reexaminations, National phase applications, including petty patent applications and utility model applications) as may be filed on the invention in the United States or in any foreign country, and the patents, extensions, or derivations thereof, both foreign and domestic, that may issue thereon; said invention, applications, and patents to be held and enjoyed by ASSIGNEE for its own use and behalf and for its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which said patents may be granted as fully and entirely as the same would have been held by us had this assignment and sale not been made.

ASSIGNORS hereby authorize the ASSIGNEE to insert in this assignment document the filing date and application number of the application if the date and number are unavailable at the time this document is executed.

ASSIGNORS hereby acknowledge that this assignment, being of our entire right, title and interest in and to said invention, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all such Letters Patent to ASSIGNEE for its own name as assignee of the entire right, title and interest therein. ASSIGNORS further acknowledge that this assignment carries with it the right in ASSIGNEE to claim under the Patent Cooperation Treaty, the International Convention and/or other international arrangement for any such application the date of the United States application (or any other application on the invention) to gain priority with respect to other applications.

ASSIGNORS hereby covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS further covenant that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the ASSIGNEE, execute and deliver such additional assignments and other writings and do such additional acts as the ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE's enjoyment of this assignment, and render all necessary assistance in making application for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, reexamined, and National phase patents of the United States or of any and all foreign countries on the invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, and by executing statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representative of all parties hereto.

AND, ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue such Letters Patent as shall be granted upon said application or applications based thereon to said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 28th day of July, 2011.

Signature of Inventor Brian S. Freeze

Witness 1 Signature

Alexandra E. Gould

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

238 Fairmont St. Cambridge, MA 02139

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

Dylan England

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

9 Wayne Rd. Milford MA 01757

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 29th day of July, 2011.

Masaaki Hirose

Signature of Inventor Masaaki Hirose

Atsuo Baba.

Witness 1 Signature

Atsuo Baba

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPAN

Witness 1 Address

Naoki Tomita

Witness 2 Signature

Naoki Tomita

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPAN

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 1st day of August, 2011.

Yongbo Hu

Signature of Inventor Yongbo Hu

Witness 1 Signature

Xueliang Fang

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

5134 Avalon Dr, Acton, MA 01720

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

He Xu

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

43, Glover Rd, Needham, MA 02494

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 1st day of August, 2011.

Signature of Inventor Todd B. Sells

Witness 1 Signature

Sean J Harrison

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

87 Agassiz Ave. Belmont, MA 02478

Witness 1 Address

Matt Duffey

Witness 2 Signature

Matt Duffey

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

1 Emerson Pl. #8E Boston, MA 02114

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this first day of August, 2011.

Signature of Inventor Zhan Shi

Witness 1 Signature

Francois Soucy
Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

39 Ellen Rd Stoneham, MA 02180
Witness 1 Address

Witness 2 Signature

Emily F. Cadlewood
Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702
Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 2nd day of AUGUST, 2011.

Signature of Inventor Stepan Vyskocil

Witness 1 Signature

STEVEN PAUL LANGSTON

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

164 Mill Road North Andover MA 01845

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

Francois Soucy

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

39 Ellen Rd Stoneham, MA 02180

Witness 2 Address

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 28th day of July, 2011.

Signature of Inventor Tianlin Xu

Witness 1 Signature

JIANPING GUO

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

44 N. Border Rd, Winchester, MA 01890

Witness 1 Address

Witness 2 Signature

LI, GANG

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

3 Hundreds Road, Westborough, MA 01581

Witness 2 Address

Documento de Abogado No. MPI11-001P1M **PATENT**

Para: **Derechos en EEUU y el extranjero**

Para: **Solicitud Estadounidense**

Por: **Los inventores**

CESIÓN DE INVENCIÓN

CONSIDERANDO QUE LOS

CEDENTES:

Brian S. Freeze

67 Gates Street, Unit 1, Boston, Massachusetts 02127

Nacionalidad: Estados Unidos

Masaaki Hirose

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Nacionalidad: Japón

Yongbo Hu

24 Sherard Court, Winchester, Massachusetts 01890

Nacionalidad: Estados Unidos

Todd B. Sells

32 Ray Avenue, Bellingham, Massachusetts 02019

Nacionalidad: Estados Unidos

Zhan Shi

18 Shagbark Road, Concord, Massachusetts 01742

Nacionalidad: Estados Unidos

Stepan Vyskocil

34 Eutis Street, Arlington, Massachusetts 02476

Nacionalidad: República Checa

Tianlin Xu

2 Arrowwood Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545

Nacionalidad: Estados Unidos

Hemos inventado en conjunto una cierta invención titulada:

HETEROARILOS Y SUS USOS

para la cual hemos presentado una solicitud de patente provisional en los Estados Unidos el 1 de febrero de 2011, bajo el número de solicitud Estadounidense No. 61/438.375; y

CONSIDERANDO QUE EL,

CESIONARIO:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

40 Landsdowne Street

Cambridge, Massachusetts 02139

Estado de incorporación: Delaware

está deseosa de obtener los derechos completos domésticos y extranjeros, título e intereses en y bajo la dicha invención descrita en la solicitud de patente;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia de la misma reconocemos aquí, los CEDENTES, sin reserva, hemos vendido, cedido, transferido a la CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales, y designados, nuestro derecho completo, título e interés en, y a la solicitud de patente y todas las otras solicitudes (por ejemplo, solicitudes provisionales, solicitudes no provisionales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, reemisiones, reexamenes, solicitudes de fase nacional, incluyendo solicitudes de patente pequeñas y solicitudes de modelo de utilidad) que se hayan presentado para la invención en los Estados Unidos o en cualquier país extranjero, y las patentes, extensiones, o derivaciones de estas, tanto domésticas como extranjeras, que puedan ser otorgados para esta; dicha invención, solicitudes, y patentes serán propiedad y para disfrute de la CESIONARIA para su propio uso y a nombre de sus sucesores, representantes legales y designados, hasta el final completo del término para el cual dichas patentes puedan ser otorgadas de manera tan completa y total como si fuera nuestra propiedad si esta cesión y venta no se hubiera llevado a cabo.

Los CEDENTES autorizamos aquí a la CESIONARIA para insertar en este documento de cesión la fecha de presentación y el número de la solicitud de patente en caso de que dicha fecha y número no estuvieran disponibles en el momento de firmar este documento.

Los CEDENTES reconocemos que esta cesión, de nuestro entero derecho, título e interés en y para dicha invención, pasa junto con este el derecho de la

CESIONARIA de presentar ante y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualquiera y todos los títulos de patente mediante los abogados y agentes seleccionados por la CESIONARIA y el derecho para procurar el otorgamiento de todos de tales títulos de patente a la CESIONARIA a su nombre como cesionaria del derecho completo, título e interés de esta. Los CEDENTES reconocemos además que esta cesión pasa junto con este el derecho de la CESIONARIA de reclamar bajo el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, EL Convenio Internacional u otro arreglo internacional para cualquiera de tales solicitudes, la fecha de la solicitud Estadounidense (o cualquier otra solicitud basada en esta invención) como prioridad sobre cualquier otra solicitud.

Los CEDENTES nos comprometemos por el presente que no hemos firmado, y no firmaremos, ninguna cesión, venta, acuerdo o contrato que esté en conflicto con el presente.

Los CEDENTES nos comprometemos además que en cualquier momento bajo solicitud, sin ninguna consideración adicional, pero los gastos a cargo de la Cesionaria, firmar y entregar cesiones adicionales y otros escritos y efectuar actos adicionales que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el disfrute por parte de la CESIONARIA de esta cesión, y prestar toda la ayuda necesaria para elaborar solicitudes y obtener patentes originales, de continuación, de continuación en parte, divisionales, reemisión, reexaminadas, y de fase nacional en los Estados Unidos o en cualquier país extranjero con respecto a la invención, para ejercer cualesquier derechos o derechos de acción devengados como resultado de tales solicitudes o patentes, y para firmar declaraciones y otros affidavits, entendiéndose que el anterior reconocimiento y acuerdo obliga, y redunda en el beneficio de los designados y representantes legales de las partes involucradas.

Y, los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos para que emita tales títulos de patente de dicha solicitud o solicitudes en las cuales se basa el presente, a nombre de dicha CESIONARIA, sus sucesores, representantes legales y designados.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 28 de julio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Brian S. Freeze

(Firmado)

Firma del testigo 1

Alexandra E. Gould

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

23R Fairmont St. Cambridge, MA 02139

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Dylan England

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

9 Wayne Rd. Milford, MA 01757

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 29 de julio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Masaaki Hirose

(Firmado)

Firma del testigo 1

Atsuo Baba

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Naoki Tomita

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 JAPON

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 1 de agosto de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Yongbo Hu

(Firmado)

Firma del testigo 1

Xueliang Fang

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

5134Avlon Dr., (ilegible) Cambridge, MA 01720

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

He Xu

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

43 Glover Rd., Needham, MA 02484

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 1 de agosto de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Todd B. Sells

(Firmado)

Firma del testigo 1

Sean J Harrison

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

87 Agassiz Ave., Belham, MA 02478

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Matt Duffey

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

1 Emerson Pl., # 8E Boston, MA 02114

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día primero de agosto de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Zhan Shi

(Firmado)

Firma del testigo 1

Francois Soucy

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

39 Ellen Rd., Stonehorn, MA 02180

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Emiry F. Calderwood

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 2 de agosto de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Stepan Vyskocil

(Firmado)

Firma del testigo 1

Steven Paul Langston

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

164 Mill Rd., North Andover, MA 01845

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Francois Soucy

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

39 Ellen Rd. Stoneham, MA 02180

Dirección del testigo 2

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma de mi propia mano y sello en este día 28 de julio de 2011.

(Firmado)

Firma del inventor Tianlin Xu

(Firmado)

Firma del testigo 1

Jianping Guo

Nombre del testigo 1 (a mano o a máquina)

44 N. Border Rd, Winchester, MA 01890

Dirección del testigo 1

(Firmado)

Firma del testigo 2

Li, Gang

Nombre del testigo 2 (a mano o a máquina)

3 Hundreds Rd. Westborough, MA 01581

Dirección del testigo 2