# INHIBIDORES DE FERROPORTINA NOVEDOSOS

## DESCRIPCIÓN

### INTRODUCCIÓN

La invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (A-I), a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de los mismos como medicamentos, en particular para el uso como inhibidores de ferroportina, más particularmente para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por una falta de hepcidina o trastornos del metabolismo del hierro, tales como particularmente estados de sobrecarga de hierro tales como en particular talasemia y hemocromatosis.

### ANTECEDENTES Y TÉCNICA ANTERIOR

El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los organismos y es pertinente en particular con respecto al crecimiento y la formación de la sangre. El equilibrio del metabolismo del hierro está regulado en este caso, principalmente, al nivel de la recuperación de hierro de la hemoglobina de eritrocitos envejecidos y la absorción duodenal del hierro de la dieta. El hierro liberado se recoge a través del intestino, en particular a través de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina), se transfiere a la circulación sanguínea y con ello se transporta a los tejidos y órganos apropiados (transferrina, receptores de transferrina).

En el cuerpo humano, el elemento hierro es de gran importancia, entre otras cosas, por el transporte de oxígeno, la captación de oxígeno, funciones celulares tales como el transporte de electrones mitocondrial, funciones cognitivas, etc. y, en última instancia, para el metabolismo energético en su

totalidad.

En promedio, el cuerpo humano contiene de 4 a 5 g de hierro, estando este presente en enzimas, en hemoglobina y mioglobina, y también como depósito o reserva de hierro en forma de ferritina y hemosiderina. Aproximadamente la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, está presente como hierro hemo, unido en la hemoglobina de los eritrocitos. Puesto que estos eritrocitos tienen solo una vida limitada (75 - 150 días), han de formarse nuevos continuamente y degradarse los viejos (más de 2 millones de eritrocitos se forman por segundo). Esta alta capacidad de regeneración se logra mediante macrófagos que fagocitan los eritrocitos envejecidos, lisándolos y reciclando así el hierro obtenido de ese modo para el metabolismo del hierro. De este modo se proporciona la mayor parte del hierro requerido para la eritropoyesis, aproximadamente 25 mg al día.

El requisito de hierro diario de un ser humano adulto es de entre 0,5 y 1,5 mg al día, los niños y mujeres durante el embarazo requieren de 2 a 5 mg de hierro al día. La pérdida de hierro diaria, por ejemplo mediante descamación de la piel y células epiteliales, es baja. Un aumento de pérdida de hierro se produce, por ejemplo, durante la hemorragia menstrual en las mujeres. Generalmente, la pérdida de sangre puede reducir significativamente el nivel de hierro puesto que se pierde aproximadamente 1 mg de hierro por 2 ml de sangre. En un ser humano adulto sano, la pérdida de hierro diaria normal de aproximadamente 1 mg se remplaza habitualmente a través de la ingesta de alimentos diaria, reequilibrando de este modo el requisito de hierro diario al nivel adecuado.

El nivel de hierro se regula por absorción, siendo la tasa de absorción del

hierro presente en los alimentos de entre el 6 y el 12 %, y hasta el 25 % en el caso de deficiencia de hierro. La tasa de absorción se regula por el organismo dependiendo del requisito de hierro y el tamaño de la reserva de hierro. En el proceso, el organismo humano utiliza iones de hierro tanto divalentes como trivalentes. Habitualmente, los compuestos de hierro (III) se disuelven en el estómago a un valor de pH suficientemente ácido y así se hacen disponibles para la absorción. La absorción del hierro se realiza en el intestino delgado superior mediante células mucosas. En el proceso, el hierro no-hemo trivalente se reduce en primer lugar en la membrana celular intestinal a Fe (II) para su absorción, por ejemplo mediante reductasa férrica (citocromo b duodenal unido a membrana), de modo que puede transportarse en las células intestinales por medio de la proteína de transporte DMT1 (transportador de metal divalente 1). Por el contrario, el hierro hemo entra en los enterocitos a través de la membrana celular sin cambio alguno. En los enterocitos, el hierro o bien se almacena en ferritina como hierro de depósito, o bien se libera en la sangre mediante la proteína de transporte ferroportina. La hepcidina desempeña un papel central en este proceso porque es el factor de regulación esencial de la absorción de hierro. El hierro divalente transportado en la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente mediante oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), transportándose entonces el hierro trivalente a los sitios pertinentes en el organismo por la transferrina (véase por ejemplo “*Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism*”. M. W. Hentze, *Cell* 117, 2004, 285 - 297).

Los organismos mamíferos de descargar activamente hierro. El metabolismo del hierro está sustancialmente controlado por hepcidina a través

de la liberación celular de hierro a partir de macrófagos, hepatocitos y enterocitos.

La hepcidina es una hormona peptídica producida en el hígado. La forma activa predominante tiene 25 aminoácidos (véase por ejemplo: “*Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation*”. T. Ganz, *Blood*, 102, 2003, 783 - 8), aunque se han encontrado dos formas que están acortadas en el extremo amino terminal, hepcidina-22 y hepcidina-20. La hepcidina actúa sobre la absorción del hierro a través del intestino y a través de la placenta y sobre la liberación de hierro a partir del sistema reticuloendotelial. En el organismo, la hepcidina se sintetiza en el hígado según se sabe, como pro-hepcidina, codificándose la pro-hepcidina por el gen conocido como el gen HAMP. La formación de hepcidina se regula en correlación directa con el nivel de hierro del organismo, es decir si el organismo se suministra con suficiente hierro y oxígeno, se forma más hepcidina, si los niveles de hierro y oxígeno son bajos, o en caso de un aumento de eritropoyesis se forma menos hepcidina. En las células mucosas del intestino delgado y en los macrófagos, la hepcidina se une con la proteína de transporte ferroportina, que convencionalmente transporta el hierro reciclado fagocíticamente desde el interior de la célula en la sangre.

La proteína de transporte ferroportina es una proteína transmembrana que consiste en 571 aminoácidos que se forma en el hígado, bazo, riñones, corazón, intestino y placenta. En particular, la ferroportina se localiza en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales. La ferroportina unida de este modo actúa por lo tanto para exportar el hierro en la sangre. En este caso, lo más probable es que la ferroportina transporte hierro como $Fe^{2+}$.

Si la hepcidina se une a ferroportina, la ferroportina se transporta en el interior de la célula, en donde tiene lugar su descomposición, de modo que la liberación del hierro reciclado fagocíticamente a partir de las células se bloquea entonces casi por completo. Si la ferroportina está inactivada, por ejemplo mediante hepcidina, de modo que no es capaz de exportar el hierro que está almacenado en las células mucosas, el hierro almacenado se pierde con la muda natural de las células a través de los excrementos. La absorción de hierro en el intestino se reduce por lo tanto cuando la ferroportina está inactivada o inhibida, por ejemplo mediante hepcidina. Además, la ferroportina está marcadamente localizada en el sistema reticuloendotelial (RES), al que también pertenecen los macrófagos. La hepcidina desempeña un papel importante en este caso cuando el metabolismo del hierro está afectado por inflamación crónica. En caso de inflamación se aumenta en particular interleucina-6, desencadenando un aumento en los niveles de hepcidina. Como resultado, se une más hepcidina a la ferroportina de los macrófagos, bloqueando así la liberación de hierro almacenado que, en última instancia lleva a anemia de inflamación (ACD o AI).

Por otro lado, si el nivel de hierro en suero disminuye, se reduce la producción de hepcidina en los hepatocitos del hígado de modo que se libera menos hepcidina y, por consiguiente, se inactiva menos ferroportina, permitiendo una mayor cantidad de hierro almacenado que va a transportarse al suero.

A partir de ahí se hace evidente que el sistema de hepcidina-ferroportina regula directamente el metabolismo del hierro y que un trastorno del mecanismo de regulación de hepcidina tiene por lo tanto un efecto directo

sobre el metabolismo del hierro en el organismo. En principio, el mecanismo de regulación de hepcidina-ferroportina actúa a través de los dos principios opuestos siguientes:

Por otro lado, un aumento de hepcidina lleva a la inactivación de ferroportina, bloqueando así la liberación del hierro almacenado a partir de las células en el suero, disminuyendo así el nivel de hierro en suero. En casos patológicos, un nivel de hierro en suero disminuido lleva a un nivel de hemoglobina reducido, una producción de eritrocitos reducida y, por lo tanto a anemia por deficiencia de hierro.

Por otro lado, una disminución de hepcidina da como resultado un aumento de la ferroportina activa, permitiendo así una liberación aumentada del hierro almacenado y una captación de hierro aumentada por ejemplo a partir de los alimentos, aumentando así el nivel de hierro en suero. En casos patológicos, un nivel de hierro aumentado lleva a una sobrecarga de hierro.

Los estados de sobrecarga de hierro y enfermedades se caracterizan por niveles de hierro excesivos. En estos, los problemas surgen del nivel de hierro en suero en exceso que llevan a hierro no unido a transferrina (NTBI). El NTBI se capta rápidamente de forma inespecífica por los órganos, llevando a una acumulación de hierro en tejido y órganos. La sobrecarga de hierro provoca muchas enfermedades y afecciones indeseadas, incluyendo daño cardiaco, hepático y endocrino. Además, se ha observado acumulación de hierro en el cerebro en pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Como aspecto perjudicial particular de hierro libre en exceso debe mencionarse la formación indeseada de radicales. En particular los iones de hierro (II) catalizan

la formación (entre otras, a través de la reacción de Fenton) de especies de oxígeno reactivas (ROS). Estas ROS provocan daño al ADN, lípidos, proteínas y carbohidratos que tiene efectos de largo alcance en células, tejido y órganos. La formación de ROS es bien conocida y en la bibliografía se describe que provoca el denominado estrés oxidativo.

Un método que existía hasta ahora, bien establecido, para tratar la sobrecarga de hierro se basa en el concepto para reducir la cantidad de hierro en el suero mediante una eliminación aumentada del hierro del organismo. El método de tratamiento conocido más antiguo y aún rutinario en una persona por lo demás sana consiste en flebotomías programadas regularmente (sangría). Cuando se diagnostica por primera vez, las flebotomías se programa habitualmente con bastante frecuencia, por ejemplo una vez a la semana, hasta que los niveles de hierro se llevan dentro de un intervalo normal, seguido de flebotomías que se programan entonces una vez al mes o cada tres meses dependiendo de la tasa de carga de hierro del paciente.

Para pacientes que no son capaces de tolerar extracciones de sangre rutinarias, existen agentes quelantes disponibles para su uso. Por ejemplo, deferoxamina (también conocida como desferrioxamina B, N'-{5-[acetil(hidroxi)amino]pentil}-N-[5-({4-[(5-aminopentil)(hidroxi)amino]-4-oxobutanoil}amino)pentil]-N-hidroxisuccinamida o Desferal®), que es un sideróforo bacteriano, es un fármaco establecido usado en la terapia de quelación. La deferoxamina se une al hierro en el torrente sanguíneo como quelante y aumenta su eliminación a través de la orina y las heces. El tratamiento típico de la sobrecarga de hierro crónica requiere inyección subcutánea durante un periodo de 8 - 12 horas diariamente. Composiciones

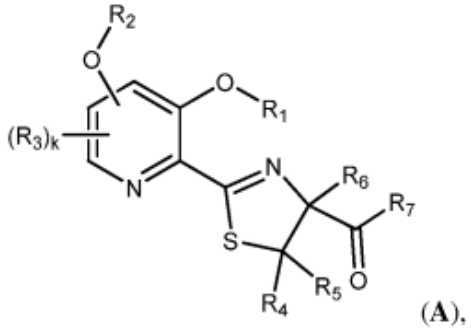
inyectables por vía parenteral de sales de desferrioxamina-B se describen por ejemplo en el documento WO 1998/25887.

Dos fármacos más recientes, permitidos para su uso en pacientes que reciben transfusiones de sangre regulares para tratar la talasemia, dan como resultado el desarrollo de sobrecarga de hierro, son deferasirox y deferiprona.

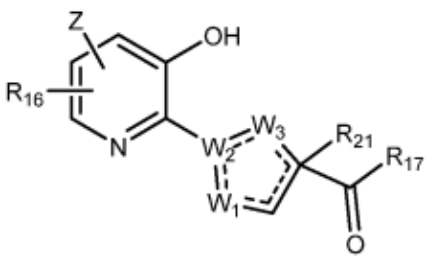
Deferasirox (Exjade®, ácido 4-(3,5-bis(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico), que se describe por ejemplo en el documento WO 1997/49395 y deferiprona (Ferriprox®, 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona) actúan de forma similar que un agente quelante de hierro, siendo así adecuado como un fármaco para la terapia de quelación de hierro.

Se han descrito otros compuestos que actúan como quelante de hierro para su uso en el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Por ejemplo el documento WO 2013/142258 se refiere a partículas encapsuladas de dietilenotriaminapentaacetato (DTPA) y una sal de cinc. El documento WO 2003/041709 se refiere a 4-hidroxi-2-alquilquinolinas tales como 4-hidroxi-2-nonilquinolina como un quelante de hierro. El documento WO 1998/09626 se refiere a agentes quelantes para el tratamiento de estados de sobrecarga de hierro sobre la base de composiciones que contienen ditiocarbamato.

El documento WO 2015/077655 se refiere a derivados de desferritiocina de la fórmula (A) o (J)



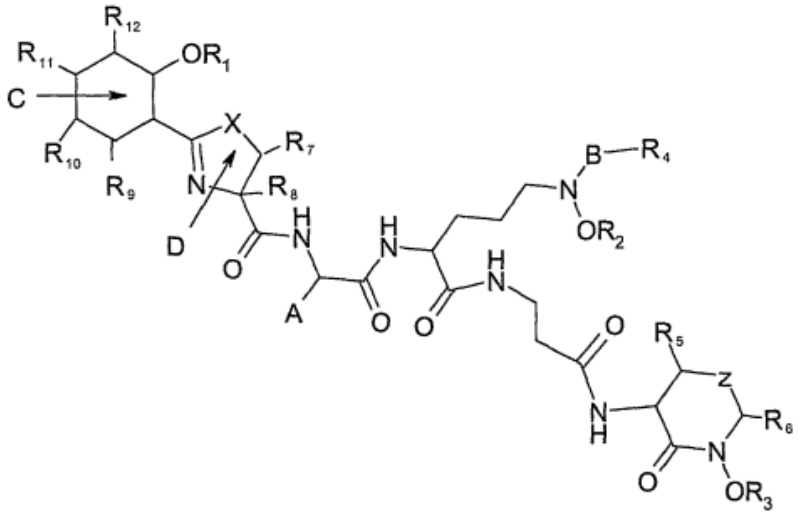

(**A**),




(**J**),

para el uso en el tratamiento de enfermedades por sobrecarga de hierro. De acuerdo con el documento WO 2015/077655 se ha encontrado que dichos derivados de desferritiocina actúan como agentes quelantes de hierro.

El documento WO 2005/051411 se refiere a antibióticos o antimicóticos novedosos sobre la base de oxaquelina y derivados de la misma de acuerdo con la fórmula



que se describe que actúan como un quelante de hierro y que se usan en el tratamiento de enfermedades por sobrecarga de hierro.

La desventaja en el tratamiento de la sobrecarga de hierro mediante terapia de quelación es la eliminación del hierro quelado del organismo cuando se ha producido ya la sobrecarga de hierro en lugar de prevenir la aparición del trastorno. Además, se sabe que los fármacos establecidos para la terapia de quelación de hierro presentan un potencial tóxico.

Puede esperarse que enfoques modernos sustituyan este método cada vez más, en particular con un conocimiento creciente sobre los mecanismos subyacentes y el desarrollo de métodos de tratamiento apropiados sobre la bases de tal conocimiento. Los agonistas de hepcidina o compuestos que

tienen un efecto de inhibición o de soporte sobre las rutas reguladoras bioquímicas en el metabolismo del hierro se conocen básicamente de la técnica anterior.

Puede producirse sobrecarga de hierro, por ejemplo, si se impide la expresión de hepcidina, por ejemplo debido a un defecto genético, tal como en la enfermedad por sobrecarga de hierro conocida hemocromatosis. La hemocromatosis es una enfermedad de sobrecarga de hierro provocada por mutaciones en genes que controlan la síntesis de hepcidina o en el gen de hepcidina en sí. Niveles bajos o ausentes de hepcidina en estos pacientes dan como resultado cantidades aumentadas de ferroportina activa, permitiendo la absorción aumentada del hierro de la dieta, llevando a una sobrecarga de hierro severa, que provoca daños cardiacos, hepáticos y endocrinos. Se ha mostrado que los péptidos miméticos de hepcidina, es decir péptidos que de forma similar se unen e inactivan la ferroportina, invierten de manera efectiva la acumulación de hierro tisular en el ratón deficiente en hepcidina, un modelo de tipo de hemocromatosis de tipo 2 (juvenil). (Ramos et al., *Blood* 2012).

En la enfermedad por sobrecarga de hierro conocida beta-talasemia, una mutación del gen de beta globina provoca una reducción en la producción de hemoglobina y eritropoyesis ineficaz, la incapacidad de producir números inadecuados de glóbulos rojos debido al daño en y la muerte de glóbulos rojos en desarrollo en la médula ósea. Esto provoca regulación por incremento de la tasa de eritropoyesis y una reducción en el nivel de hepcidina para hacer más hierro disponible para una actividad eritropoyética aumentada. Esta respuesta desadaptativa da como resultado una sobrecarga de hierro debido a los niveles reducidos de hepcidina, que llevan a cantidades aumentadas de ferroportina

activa, permitiendo una absorción aumentada del hierro de la dieta, tal como se ha descrito en lo que antecede. Los glóbulos rojos en la talasemia tienen una vida media acortada debido a la toxicidad de una relación desequilibrada de subunidades de hemoglobina alfa y beta. Es decir, en el tratamiento de la beta-talasemia se ha describo el uso de péptidos miméticos de hepcidina, basándose la razón terapéutica en el aumento de actividad de hepcidina llevando a daño mediado por restricción de hierro y reducción de hierro en los glóbulos rojos. La administración de péptidos miméticos de hepcidina al ratón th3/+, un modelo de beta-talasemia no dependiente de transfusión dio como resultado un alivio de eritropoyesis ineficaz, un aumento del tiempo de supervivencia de glóbulos rojos y una mejora de la anemia. En este modelo de prevención de sobrecarga de hierro debida a la reducción en la absorción del hierro de la dieta resultó ser un beneficio adicional de la terapia mimética de hepcidina (Gardenghi et al, 2010; Casu et al 2013).

Los enfoques terapéuticos descritos se basan en una participación directa en la ruta de metabolismo del hierro alterada actuando directamente a través del regulador principal hepcidina proporcionando un mimético de hepcidina o un agonista de hepcidina, es decir actuando en el sentido de una clase de sustituto o suministro de hepcidina. El enfoque se basa en la razón terapéutica para tratar la sobrecarga de hierro, es decir el nivel de hierro en suero en exceso, inhibiendo ferroportina, a través del mecanismo de inactivación de hepcidina, bloqueando así la absorción de hierro excesiva.

Enfermedades por sobrecarga de hierro conocidas adicionales son enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz tal como los síndromes mielodisplásicos (también conocidos como MDS o mielodisplasia), policitemia

vera, etc.

Además, las mutaciones en genes implicados en la detección de las reservas de hierro sistémicas, tales como hepcidina (Hamp1), proteína de hemocromatosis (HFE), hemojuvelina (HJV) y receptor de transferrina 2 (TFR2) provocan sobrecarga de hierro en ratones y el ser humano. Por consiguiente, pueden mencionarse enfermedades relacionadas con HFE y mutaciones génicas, enfermedades asociadas con hemolisis crónica, enfermedades de células falciformes, trastornos de membrana de glóbulos rojos, así como deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD), porfiria eritropoyética y ataxia de Friedrich. Además, se incluyen subgrupos de sobrecarga de hierro comprenden sobrecarga de hierro transfusional, intoxicación por hierro, hemosiderosis pulmonar, osteopenia, resistencia a insulina, sobrecarga de hierro en africanos, enfermedad de Hallervorden Spatz, hiperferritinemia, deficiencia de ceruloplasmina, hemocromatosis neonatal y trastornos de glóbulos rojos que comprenden talasemia, alfa talasemia, talasemia intermedia, enfermedad de células falciformes y síndrome mielodisplásico.

Enfermedades y/o trastornos y/o estados patológicos asociados con niveles de hierro elevados incluyen, pero sin limitación, enfermedades con nivel de hierro elevado, que comprenden ataxia, ataxia de Friedrich, degeneración macular relacionada con la edad, cataratas relacionada con la edad, enfermedades retinianas relacionadas con la edad y enfermedad neurodegenerativa, mediante lo cual tal enfermedad neurodegenerativa comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa, síndrome de piernas

inquietas y enfermedad de Huntington,

La hepcidina es un péptido de defensa del huésped, que representa un componente del sistema inmunitario innato que responde a organismos invasores.

Se ha descrito que muchas bacterias son altamente dependientes de un suministro de hierro a partir del huésped (los denominados organismos sideróforos) y han evolucionado mecanismos para capturar hierro de los tejidos locales. La capacidad para limitar la cantidad de hierro disponible para los organismos de este tipo mediante inhibidores de ferroportina puede representar una terapia adyuvante efectiva. Un organismo sideróforo de este tipo es *Vibrio vulnificus*, que provoca infecciones raras pero extremadamente severas en comunidades costeras, con frecuencia en sujetos con sobrecarga de hierro no diagnosticada. Estudios en animales que han sido inoculados con una dosis letal de *Vibrio vulnificus* han demostrado una supervivencia de casi el 100 % en respuesta al tratamiento con péptidos miméticos de hepcidina, inactivando ferroportina, independientemente de si tratamiento se inicia antes o después de que se inicie la infección (Arezes et al 2015).

Como es sabido, los miméticos de hepcidina, las denominadas minihepcidinas pueden mencionarse, se describen por ejemplo en el documento WO 2013/086143. Minihepcidinas son análogos de péptido sintéticos de tamaño pequeño del extremo N terminal de hepcidina que es crucial para la interacción de la hepcidina con ferroportina. Las minihepcidinas se han desarrollado basándose en que se ha descubierto que los primeros 9 aminoácidos de hepcidina (DTHFPICIF) son suficientes para la actividad *in vitro* (medido como degradación de ferroportina-GFP). Las minihepcidinas tienen

una secuencia de 9 aminoácidos de hepcidina modificada para mostrar una resistencia mejorada frente a la proteolisis y una interacción biofísica aumentada con ferroportina. Se describe que las minihepcidinas son útiles para el tratamiento de estados de sobrecarga de hierro humanos provocados por deficiencia de hepcidina.

El documento WO 2015/069660 describe métodos para aumentar la expresión de hepcidina para el tratamiento de los trastornos de sobrecarga de hierro disminuyendo el hierro no unido a transferrina (NTBI) mediante la administración de una transferrina de unión/liberación de hierro modificada.

Todos los compuestos descritos que actúan como agonistas de hepcidina, miméticos de hepcidina o inhibidor de ferroportina etc. son compuestos de peso molecular relativamente alto, en particular aquellos que pueden obtenerse principalmente mediante ingeniería genética. Se han descrito diversos enfoques adicionales basados en interacciones biomoleculares y biomoléculas. La desventaja es la compleja preparación y la alta sensibilidad de los compuestos biomoleculares de este tipo. En particular, los métodos basados en anticuerpos frente a ferroportina no son suficientemente eficientes ya que la ferroportina inhibida por anticuerpo se reproduce permanentemente por el organismo y, por lo tanto, la inhibición no dura lo suficiente como para conseguir el efecto terapéutico deseado.

También se conocen compuestos de bajo peso molecular, que desempeñan un papel en el metabolismo del hierro y pueden tener un efecto inhibidor o promotor.

Por ejemplo, los documentos WO 2008/151288, WO 2008/118790, WO 2008/115999 y WO 2008/109840 describen compuestos que actúan como

inhibidores de transportador de metal divalente-1 (DMT1) y su uso para el tratamiento de trastornos del hierro tales como talasemia o hemocromatosis.

El documento WO 2008/123093 se refiere a un agente para la prevención o el tratamiento de trastornos de sobrecarga de hierro, que comprende 22 beta-metoxiolean-12-eno-3 beta, 24 (4 beta)-diol.

Los documentos EP 1074254 y EP1072265 se refieren al uso de polifenoles vegetales de estructura de catéquico y de flavonoide para tratar la sobrecarga de hierro.

El documento WO 2011/029832 se refiere a compuestos de tiazol y oxazol que actúan como antagonistas de hepcidina y por lo tanto se describe que son adecuados en el uso para el tratamiento de enfermedades por deficiencia de hierro. A este respecto se describe que la actividad antagonista de hepcidina inhibe la inhibición de ferroportina por hepcidina, que es el efecto opuesto al que se ha descubierto por los inventores de la presente invención para los compuestos de tiazol y oxazol novedosos tal como se describen en el presente documento.

Hasta la fecha, no se han divulgado compuestos químicos basándose en las estructuras de las fórmulas generales de la presente invención en conexión con su actividad como inhibidores de ferroportina o para el uso en la profilaxis y el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que están asociados con niveles de hierro aumentado tales como sobrecarga de hierro.

Los documentos US 2004/0138268 A1, US 2011/0224136 A1, CN 103508957, WO 2006/062224 A1, WO 2015/051362 A1, EP 1953145 A1, WO 2009/154739 A2, GB 937878 A, WO 2011/023722 A1, WO 2010/020556 A1, WO 2005/011685 A1, WO 00/56724 A1, WO 2010/036632 A1, WO

2005/014576 A1, WO 2013/067578 A1, WO 2005/116355 A1 o en Zou Yiquan et al. "*Discovery of pyrazole as C-terminus of selective BACE1 inhibitors*"; *Eur. J. of Medicinal Chemistry* 68 (2013) 270 - 283, Tussing-Humphreys et al. "*Retinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin*" *J. Academy of Nutrition and Dietetics* (2012), Vol. 122, n.º 3, 391 - 400, Riordan et al. "*Bleomycin analogs. Synthesis and proton NMR spectral assignments of thiazol amides related to bleomycin A2 (1)*"; *J. Heterociclic Chem.* 18, 1213 (1981), Hideaki Sasaki "*Synthesis of a novel bis(2,4'-bithiazol) derivative as a Co(II)-activated DNA cleaving agent*"; *Chem. Pharm. Bull.* 42 (8) 1685 - 1687 (1994), y Ballell et al. "*Fueling open-source drug discovery. 177 small-molecule leads against tuberculosis*"; *Chem. Med. Chem.* 2013, 8, 313 - 321 describen compuestos para diferentes usos médicos y mecanismos de acción.

**OBJETO**

El objeto de la presente invención era para proporcionar en particular nuevos compuestos terapéuticamente efectivos que pueden usarse para una terapia efectiva para la profilaxis y el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que están asociados con niveles de hierro aumentados, tales como en particular sobrecarga de hierro. En un objeto adicional, los nuevos compuestos mostrarán algunos efectos secundarios y tienen una toxicidad muy baja y una buena biodisponibilidad y compatibilidad. Además, estos nuevos compuestos, al contrario de los compuestos quelantes de hierro conocidos, serán adecuados para prevenir la aparición de niveles de hierro aumentados y por lo tanto los trastornos relacionados, en lugar de eliminar el hierro en exceso del organismo cuando ya se ha producido la sobrecarga de hierro. En un objeto

adicional, los nuevos compuestos tendrán una estructura definida (estequiometría) y podrán prepararse mediante procesos de síntesis simples, presentarán menos sensibilidad y una eficiencia de larga duración mejorada en comparación con los compuestos biomoleculares conocidos, tales como anticuerpos.

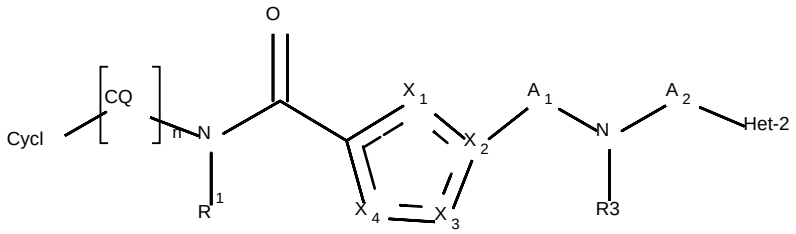
Este objetivo se consiguió mediante el desarrollo de los compuestos novedosos de acuerdo con las fórmulas tal como se definen en el presente documento, tal como en particular la fórmula (A-I), que se ha encontrado que actúan como inhibidores de ferroportina, siendo así adecuados para el uso en la inhibición del transporte de hierro, y siendo así efectivos en la profilaxis y el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que están asociados con niveles de hierro aumentados, tales como en particular sobrecarga de hierro, así como en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades provocadas por una falta de hepcidina, enfermedades relacionadas con o provocadas por niveles de hierro aumentados o sobrecarga de hierro y enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

Los inventores han descubierto sorprendentemente que compuestos específicos que tienen la fórmula estructural general (A-I) tal como se define en el presente documento, actúan como inhibidores de ferroportina, inhibiendo así de manera efectiva el transporte de hierro y, por consiguiente, siendo particularmente adecuados para el uso como medicamentos, en particular para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades provocadas por una falta de hepcidina, enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz o trastornos del metabolismo del hierro que conducen a niveles de hierro

aumentados, tales como particularmente estados de sobrecarga de hierro tales como en particular talasemia y hemocromatosis. Muy particularmente los nuevos compuestos resultaron ser adecuados para el tratamiento de talasemia y hemocromatosis. Los nuevos compuestos también son adecuados para el tratamiento de enfermedades provocadas por niveles de hepcidina patológicamente bajos y para el uso en la inhibición del transporte de hierro.

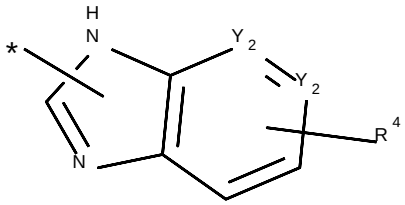
Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (A-I)




(A-I)

en donde

Het-2 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de la fórmula




en donde * indica el sitio de unión a $A^2$ y

$R^4$ indica 1, 2 o 3 sustituyentes opcionales, que se pueden seleccionar, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- halógeno,
- ciano,

- alquilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido, y
- un grupo carboxilo;

$X^1$ es C, N, S u O;

$X^2$ es C o N;

$X^3$ es C, N, S u O; y

$X^4$ es C, N o S

con la condición de que 1 a 3 heteroátomos X estén presentes,

y en donde $X^1$, $X^3$ y $X^4$, cuando tienen el significado de C o N, pueden portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente, hidrógeno o un sustituyente tal como se define anteriormente para heteroarilo sustituido;

$R^1$ se selecciona de entre el grupo que consiste en

- hidrógeno y
- alquilo opcionalmente sustituido;

Cycl se selecciona de entre el grupo que consiste en

- arilo sustituido y
- heteroarilo sustituido o no sustituido;

Q es

- hidrógeno o
- alquilo $C_1$-$C_4$, que puede formar un anillo de 5 o 6 miembros condensado con Cycl;

n es 0 o un número entero de 1 a 8, preferiblemente n es 0 o de 1 a 4, preferiblemente n es 0, 1, 2 o 3;

$A^1$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido;

$A^2$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido o

- un enlace directo;

$R^3$ es

- hidrógeno, o

- alquilo opcionalmente sustituido; o

$A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

y

$Y^2$ es C o N, en donde

- ambos $Y^2$ pueden ser C o

- un $Y^2$ puede ser N y un $Y^2$ puede ser C;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, y por la totalidad de la invención, los grupos sustituyentes que se han mencionado en lo que antecede se definen tal como sigue:

Alquilo opcionalmente sustituido preferiblemente incluye:

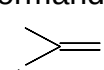
alquilo lineal o ramificado preferiblemente que contiene de 1 a 8, más preferiblemente de 1 a 6, de manera particularmente preferible de 1 a 4, incluso se prefiere más 1, 2 o 3 átomos de carbono.

Alquilo opcionalmente sustituido incluye adicionalmente cicloalquilo que contiene preferiblemente de 3 a 8, más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono.

Los ejemplos de residuos alquilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, etc. Se prefieren los que contienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Son más preferidos alquilo $C_1$-$C_3$ en particular metilo, etilo e i-propilo. Los más preferidos son alquilo $C_1$ y $C_2$, tal como metilo y etilo.

Los residuos de cicloalquilo que contienen de 3 a 8 átomos de carbono

preferiblemente incluyen: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo se prefieren en particular.

Los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido que se ha definido en lo que antecede incluyen preferiblemente 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes, que se seleccionan, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en: cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, hidroxi, un grupo oxo (=O), carboxi, halógeno, tal como se define en lo sucesivo, ciano, alcoxi, tal como se define en lo sucesivo, acilo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, aciloxi opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, arilo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, amino opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo o heterociclilsulfonilo ($R\text{-}SO_2\text{-}$), tal como se define en lo sucesivo así como un grupo alquileno tal como en particular un grupo metileno, formando por ejemplo un grupo etilo sustituido con metileno ($CH_3\text{-}(C{=}CH_2)\text{-}$) o  , en donde * indica el sitio de unión). Preferiblemente los 1 a 3 sustituyentes de alquilo se seleccionan de entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, oxo (=O), carboxi, aciloxi opcionalmente sustituido, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo o heterociclilsulfonilo ($R-SO_2-$) y un grupo alquileno tal como en particular un grupo metileno. Se prefieren más de 1 a 3 sustituyentes de alquilo, que se seleccionan de entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido y un grupo alquileno tal como en particular un grupo metileno. Se prefiere más un sustituyente de alquilo. Lo más preferido es un sustituyente de alquilo, que es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se define en lo sucesivo.

Dentro del significado de la presente invención, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor o cloro, lo más preferido es flúor.

Ejemplos de un residuo alquilo lineal o ramificado que está sustituido con halógeno y que contiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen:

un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo difluoroetilo tal como un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2,2-dibromoetilo un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo heptafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 1,2-dicloropropilo, un grupo 1,2-dibromopropilo, un grupo 2,3-

difluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2-bromobutilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 2-fluoropentilo, un grupo 2-cloropentilo, un grupo 2-bromopentilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 2-fluorohexilo, un grupo 2-clorohexilo, un grupo 2-bromohexilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo perfluorohexilo, un grupo 2-fluoroheptilo, un grupo 2-cloroheptilo, un grupo 2-bromoheptoílo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo perfluoroheptilo, etc. Se prefiere fluoroalquilo, difluoroalquilo y trifluoroalquilo se mencionan en particular, y trifluorometilo y mono- y di-fluoroetilo. Se prefiere en particular trifluorometilo y 2,2-difluoroetilo.

Ejemplos de un residuo de cicloalquilo sustituido con halógeno y que contiene de 3 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo 2-fluorociclopentilo, un grupo 2-clorociclopentilo, un grupo 2-bromociclopentilo, un grupo 3-fluorociclopentilo, un grupo 3-clorociclopentilo, un grupo 3-bromociclopentilo, un grupo 2-fluorociclohexilo, un grupo 2-clorociclohexilo, un grupo 2-bromociclohexilo, un grupo 3-fluorociclohexilo, un grupo 3-clorociclohexilo, un grupo 3-bromociclohexilo, un grupo 4-fluorociclohexilo, un grupo 4-clorociclohexilo, un grupo 4-bromociclohexilo, un grupo di-fluorociclopentilo, un grupo di-clorociclopentilo, un grupo di-bromociclopentilo, un grupo di-fluorociclohexilo, un grupo di-clorociclohexilo, un grupo di-bromociclohexilo, un

grupo tri-fluorociclohexilo, un grupo tri-clorociclohexilo, un grupo tri-bromociclohexilo, etc.

Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con hidroxi incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3 residuos hidroxilo tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, etc. Prefiriéndose el hidroximetilo.

Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con oxo incluye los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede, en donde al menos un átomo de carbono está sustituido con un grupo oxo formando un grupo carbonilo [-(C=O)-] en la cadena de alquilo o un grupo alcanoílo [alquil-(C=O)-)], tal como alcanoílo $C_1$ a $C_6$, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, etc. Se prefiere una sustitución con oxo del residuo alquilo en forma de un grupo carbonilo [-(C=O)-] o un grupo acetilo como [-(C=O)-$CH_3$] o [-(C=O)-$CH_2$-].

Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con alcoxi incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3 residuos alcoxi tal como se define en lo sucesivo tal como, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietileno, etc.

Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con acilo incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3 residuos acilo tal como se define en lo sucesivo.

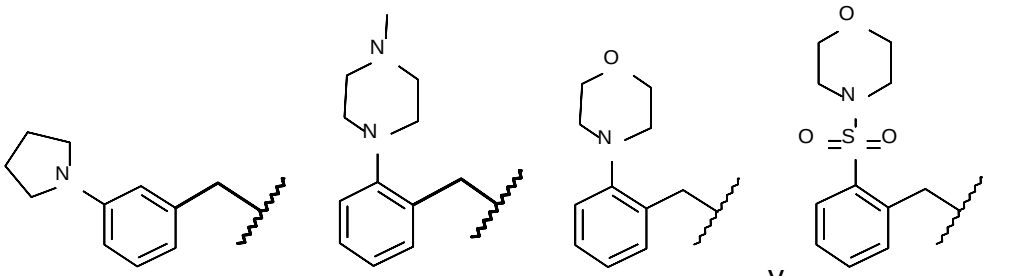
Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con aciloxi incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 residuos aciloxi [-O-(C=O)-].

Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo incluyen los

residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 grupo cicloalquilo (opcionalmente sustituido) tal como, por ejemplo: ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetil ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletil 2-ciclohexiletilo, 2- o 3-ciclopropilpropilo, 2- o 3-ciclobutilpropilo, 2- o 3-ciclopentilpropilo, 2- o 3-ciclohexilpropilo, etc. Se prefieren ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con arilo incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 grupo arilo (opcionalmente sustituido), tal como se define en lo sucesivo, tal como, por ejemplo, fenilmetilo, 1- o 2-feniletilo, 2- o 3-fenilpropilo, etc., prefiriéndose fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, y 2-fenilpropilo. También se prefieren, en particular, grupos alquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, que están sustituidos con arilo sustituido, tal como se define en lo sucesivo, en particular con fenilo que está sustituido con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes, que se seleccionan preferiblemente de entre halógeno, tal como preferiblemente F y Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metilo, etilo, alquilo sustituido con halógeno tal como trifluorometilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como metoxi, etoxi, alcoxi sustituido con halógeno tal como difluorometoxi, trifluorometoxi, un grupo amino opcionalmente sustituido tal como amino ($NH_2$-) o mono- o di-alquilamino tal como preferiblemente dimetilamino, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como pirrolidinilo, piperazinilo sustituido con alquilo, o morfolinilo, o un grupo heterociclil-sulfonilo opcionalmente sustituido, tal como N-morfolinil-sulfonilo, formando en particular grupos alquilo, que están sustituidos con arilo sustituido

de acuerdo con las fórmulas



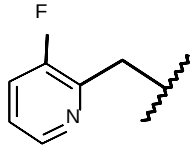
que se prefieren en particular para $R^1$ y/o $R^2$.

Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con heterociclilo incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 grupo heterociclilo (opcionalmente sustituido), tal como se define en lo sucesivo, que puede estar sustituido con de 1 a 3, preferiblemente con 1 sustituyente. Preferiblemente el grupo heterociclilo como un sustituyente de alquilo es por ejemplo un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo etc. Tal como se ha definido en lo que antecede, el grupo heterociclilo puede estar sustituido y un sustituyente preferido es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo metilo o etilo o un grupo trifluorometilo. Se prefiere en particular un grupo piperidinilo y un grupo morfolinilo sustituido con metilo.

Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con heteroarilo incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 grupo heteroarilo (opcionalmente sustituido), tal como se define en lo sucesivo, tal como, por ejemplo un piridinilo, un piridazinilo, un pirimidinilo, un pirazinilo, un pirazolilo, un imidazolilo, un benzoimidazolilo, un tiofenilo, o un grupo oxazolilo, tal como piridina-2-il-metilo, piridina-3-il-metilo, piridina-4-il-metilo, 2-piridina-2-il-etilo, 2-piridina-1-il-etilo, 2-piridina-3-il-etilo,

piridazina-3-il-metilo, pirimidina-2-il-metilo, pirimidina-4-il-metilo, pirazina-2-il-metilo, pirazol-3-il-metilo, pirazol-4-il-metilo, pirazol-5-il-metilo, imidazol-2-il-metilo, imidazol-5-il-metilo, benzoimidazol-2-il-metilo, tiofen-2-il-metilo, tiofen-3-il-metilo, 1,3-oxazol-2-il-metilo.

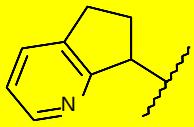
Se prefiere un grupo alquilo que está sustituido con piridazinilo opcionalmente sustituido, tal como en particular piridazin-3-il-metilo y piridazin-3-il-etilo, piridinilo opcionalmente sustituido, tal como en particular piridina-2-il-metilo, piridina-3-il-metilo, piridina-4-il-metilo, 2-piridina-2-il-etilo, 2-piridina-1-il-etilo, 2-piridina-3-il-etilo opcionalmente sustituido, muy particularmente piridina-2-il-metilo y 2-piridin-2-il-etilo opcionalmente sustituido, pirazol-3-il-metilo, pirazol-4-il-metilo, pirazol-5-il-metilo, pirazol-3-il-etilo, pirazol-4-il-etilo, pirazol-5-il-etilo opcionalmente sustituido. Se prefiere en particular piridinil-alquilo sustituido, tal como piridinil-metilo sustituido o piridinil-etilo sustituido, en donde los 1, 2 o 3 sustituyentes se seleccionan de entre halógeno, tal como flúor, alquilo $C_1$-$C_3$, tal como metilo, y trifluorometilo. Se prefiere en particular piridinil-alquilo sustituido con flúor, tal como piridinil-metilo sustituido con flúor o piridinil-etilo sustituido con flúor. Lo más preferido es piridinil-metilo sustituido con flúor de acuerdo con la fórmula



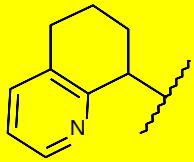

.

Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con heteroarilo incluyen además en particular un residuo cicloalquilo tal como se ha definido en lo que antecede, que está unido al sustituyente heteroarilo mediante la formación de un anillo condensado con el sustituyente heteroarilo tal como se ha definido en lo que

antecede, preferiblemente el residuo cicloalquilo condensado es ciclopentilo o ciclohexilo. Además, preferiblemente el sustituyente heteroarilo es piridinilo, formando por ejemplo anillos condensados tales como ciclopenta-piridinilo y ciclohexa-piridinilo, de acuerdo con las fórmulas




y

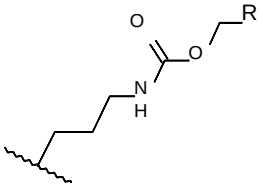



, que se prefieren en particular para $R^2$ o un grupo Cycl-$[CQ]_n$, en donde Q es alquilo $C_1$-$C_4$, que forma un anillo de 5 o 6 miembros condensado con Cycl.

En cada caso, el sustituyente heterociclilo de un residuo alquilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes, que se seleccionan preferiblemente de entre halógeno, tal como preferiblemente F y Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metilo, etilo, alquilo sustituido con halógeno tal como trifluorometilo y alquilo sustituido con hidroxi tal como hidroximetilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metoxi y etoxi, un grupo oxo (=O), un grupo heterociclilo tal como se define en lo sucesivo, tal como un grupo N-morfolinilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente amino ($NH_2$-) o mono- o di-alquilamino tal como preferiblemente dimetilamino.

Ejemplos de un residuo alquilo sustituido con amino incluyen los residuos alquilo que se han mencionado en lo que antecede que contienen de 1 a 3, preferiblemente 1 grupo amino (opcionalmente sustituido), tal como se define en lo sucesivo, tal como, por ejemplo, aminoalquilo ($NH_2$-alquilo) o mono- o

dialquilamino-alquilo, tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 2- o 3-aminopropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, 2-etilaminometilo, 3-etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminoetilo, etc. o un grupo alquilo, que puede estar sustituido con un grupo alquiloxicarbonilamino opcionalmente sustituido tal como un grupo de acuerdo con la fórmula

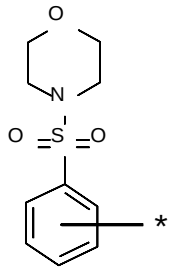



, en donde R define un sustituyente de alquilo tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente un grupo fenilo, tal grupo prefiriéndose en particular para $R^3$.

Por la totalidad de la invención, arilo opcionalmente sustituido preferiblemente incluye:

residuos de hidrocarburo aromático que contienen de 6 a 14 átomos de carbono (excluyendo los átomos de carbono de los posibles sustituyentes), que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenilo, que pueden opcionalmente estar sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes (por ejemplo, indicados como $R^6$) que se seleccionan de entre hidroxi, halógeno, tal como se ha definido en lo que antecede, ciano, amino opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, acilo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, y alcoxi opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, ariloxi opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo, arilo opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente

documento, heterociclililo opcionalmente sustituido, tal como se define en lo sucesivo. Se prefiere fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo no sustituido y fenilo que está sustituido con de 1 a 3, más preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes $R^6$, que pueden ser iguales o diferentes. Los 1 a 3 sustituyentes fenilo (por ejemplo, indicados como $R^6$) se seleccionan en particular de entre el grupo que consiste en heterociclilo tal como se define en lo sucesivo, halógeno tal como se ha definido en lo que antecede tal como en particular F, amino opcionalmente sustituido tal como se define en lo sucesivo tal como en particular ($-NH_2$) o mono- o dialquilamino, prefiriéndose el dimetilamino, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido tal como se define en lo sucesivo tal como en particular di-fluorometoxi y trifluorometoxi, y un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido que puede formar en particular un grupo




con * indicando el sitio de unión del sustituyente de fenilo sustituido. Lo más preferido es fenilo sustituido con halógeno, fenilo sustituido con alcoxi y fenilo sustituido con hidroxilo. Los sustituyentes fenilo que se han mencionado en lo que antecede se prefieren en particular para el grupo “Cycl” en las fórmulas tal como se define en el presente documento con el significado de un grupo arilo sustituido siendo fenilo sustituido.

Ejemplos de un grupo arilo sustituido con alquilo preferiblemente incluyen: arilo, tal como se ha descrito en lo que antecede que está sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4

átomos de carbono, tal como se ha descrito en lo que antecede. Toluoílo es el alquilarilo preferido.

Ejemplos de un grupo arilo sustituido con hidroxi preferiblemente incluyen: arilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está sustituido con de 1 a 3 residuos hidroxilo tales como, por ejemplo 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-di-hidroxifenilo, 2,5-di-hidroxifenilo, 2,6-di-hidroxifenilo, 3,5-di-hidroxifenilo, 3,6-di-hidroxifenilo, 2,4,6-tri-hidroxifenilo, etc.

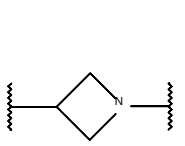
Ejemplos de un grupo arilo sustituido con halógeno preferiblemente incluyen: arilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno tal como, por ejemplo 2-cloro- o fluorofenilo, 3-cloro- o fluorofenilo, 4-cloro- o fluorofenilo, 2,4-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,5-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,6-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 3,5-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 3,6-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,4,6-tri-(cloro- y/o fluoro)fenilo, etc.

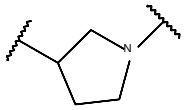
Ejemplos de un grupo arilo sustituido con alcoxi preferiblemente incluyen: arilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está sustituido con de 1 a 3 residuos alcoxi, tal como se describe a continuación, tal como preferiblemente 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,4-di-metoxifenilo, etc., así como di-fluorometoxifenilo y trifluorometoxifenilo.

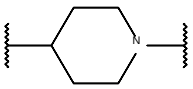
Por la totalidad de la invención, heterociclilo opcionalmente sustituido preferiblemente incluye:

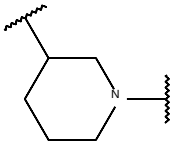
residuos heterocíclicos de 4 a 8 miembros mono- o bicíclicos saturados o insaturados que contienen de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2 mismos o diferentes heteroátomos, que se seleccionan de entre N, O y S y que pueden opcionalmente estar sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes, en

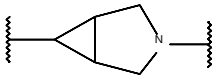
donde se puede hacer referencia a la definición de posibles sustituyentes para heterociclilo opcionalmente sustituido. Se prefieren residuos heterocíclicos opcionalmente sustituidos mono- o bicíclicos de 4, de 5 y de 6 miembros saturados o insaturados, y ejemplos comprenden azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, etc., tal como azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidro-tiofen-2-ilo, tetrahidro-tiofen-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, etc., que pueden opcionalmente estar condensados con anillos aromáticos. Se prefieren en particular residuos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo. Se prefieren en particular los siguientes residuos heterocíclicos, que pueden estar sustituidos tal como se ha definido en lo que antecede:



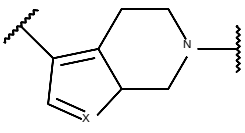
,


,


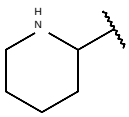
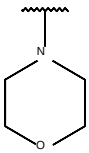
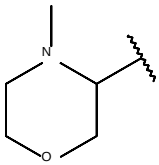
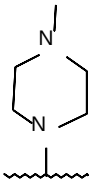
,


,



y




(con X siendo N, O o S, preferiblemente S), que se prefieren en particular para $A^1$, y

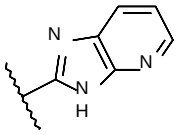


y  , prefiriéndose en particular para $R^1$ y/o $R^2$, y  , que se prefiere en particular como un sustituyente para un grupo arilo.

Los sustituyentes preferidos de residuos heterociclilo comprenden un grupo alquilo tal como preferiblemente metilo y etilo, un grupo hidroxilo y un grupo oxo (=O).

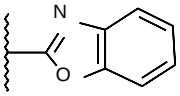
Por la totalidad de la invención, heteroarilo opcionalmente sustituido incluye:

residuos de hidrocarburo heteroaromático que contienen de 4 a 9 átomos de carbono en el anillo, que adicionalmente contienen, preferiblemente, de 1 a 3 de los mismos o diferentes heteroátomos de entre la serie S, O, N en el anillo y, por lo tanto, preferiblemente forman residuos heteroaromáticos de 5 a 12 miembros que pueden preferiblemente ser monocíclicos pero también bicíclicos. Los residuos heterocíclicos aromáticos preferidos incluyen: piridilo (piridinilo), piridil-N-óxido, piridazinil pirimidilo, pirazinilo, tienilo (tiofenilo), furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizinilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. Se prefieren heterociclos aromáticos de 5 o de 6 miembros, tal como de entre el grupo de heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo tiazolilo tal como tiazol-2-ilo, 2-tiazol-2-ilo, 2-tiazol-4-

ilo, tienilo (tiofenilo) tal como tien-3-ilo, pirazolilo tal como 1-pirazol-4-ilo, 3-pirazol-5-ilo, imidazolilo tal como imidazol-2-ilo, 2-imidazol-4-ilo, 1-imidazol-4-ilo, triazolilo tal como 1-triazol-3-ilo, 1-triazol-4-ilo, tal como 1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,3-triazol-4-ilo, oxazolilo tal como 2-oxazol-4-ilo, 2-oxazol-5-ilo, oxadiazolilo, tal como 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y de entre el grupo de heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo piridilo (piridinilo) tal como pirid-1-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2-pirid-4-ilo, 2-pirid-6-ilo, 3-pirid-5-ilo (piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-piridin-4-ilo, 2-piridin-6-ilo, 3-piridin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, y de entre el grupo de residuos heteroaromáticos bicíclicos en particular benzoimidazolilo tal como benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, así como benzoimidazol-piridinilo de acuerdo con la fórmula



; o benzoxazol-2-ilo de acuerdo con la fórmula



, o benzoimidazol formando un anillo condensado con un residuo heterociclilo, tal como se ha definido en lo que antecede.

Los grupos heteroarilo que se han mencionado en lo que antecede pueden tener uno o más, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2 mismos o diferentes sustituyentes, que se seleccionan en particular de entre halógeno, tal como preferiblemente F y Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, tal como preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, alquilo sustituido con halógeno tal como difluorometilo o trifluorometilo, alquilo sustituido con hidroxi tal como hidroximetilo, alquilo sustituido con aminocarbonilo tal como

aminocarbonilmetilo, alquilo sustituido con carboxilo tal como carboxilmetilo, un grupo alquenilo tal como propenilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metoxi y etoxi, un grupo hidroxilo (-OH), un grupo oxo (=O), un grupo carboxilo [-(C=O)-OH], un grupo heterociclilo tal como se ha definido en lo que antecede, tal como un grupo N-morfolinilo, un grupo aminocarbonilo, tal como $NH_2$-(C=O)-, un grupo amino opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente amino ($NH_2$-) o mono- o di-alquilamino tal como preferiblemente dimetilamino.

En particular, ejemplos de un grupo heteroarilo sustituido con alquilo preferiblemente incluyen: heteroarilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está sustituido con alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado que contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como se ha descrito en lo que antecede, tal como en particular metilimidazolilo tal como en particular N-metilimidazolilo, metilbenzoimidazolilo tal como en particular N-metilbenzoimidazolilo, 5-metilbenzoimidazolilo, 4-trifluorometilbenzoimidazolilo, 5-trifluorometilbenzoimidazolilo, N-aminocarbonilmetilbenzoimidazolilo, N-carboxilmetilaminocarbonilo, N-metilpirazolilo, 1(N),5-dimetilpirazolilo, metilpiridinilo tal como 2-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-3-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, etc., dimetilpiridinilo tal como 3,5-dimetilpiridin-2-ilo, 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, trifluorometilpiridinilo, en particular 3- o 4-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 3-hidroximetilpiridin-2-ilo, 5-metilpirimidin-2-ilo, etc.

Ejemplos de un grupo heteroarilo sustituido con halógeno preferiblemente incluyen: heteroarilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está

sustituido con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 átomos de halógeno tal como preferiblemente con F y/o Cl, incluyendo en particular fluoropiridinilo tal como 3-fluoro-piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 4-fluoro-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-3-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-fluoro-piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-4-ilo, 5-fluoro-piridin-4-ilo, 6-fluoro-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 5-cloro-piridin-4-ilo, 6-cloro-piridin-4-ilo, etc., di-fluoropiridinilo tal como 3,5-di-fluoropiridin-2-ilo, fluoro-cloro-piridinilo tal como 3-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilo, etc.

Ejemplos de un grupo heteroarilo sustituido con halógeno y con alquilo preferiblemente incluyen: heteroarilo, tal como se ha descrito en lo que antecede, que está sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno tal como preferiblemente con F y/o Cl, y de 1 a 3 residuos alquilo opcionalmente sustituidos lineales o ramificados tal como se ha descrito en lo que antecede, tal como en particular 3-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-ilo.

Ejemplos preferidos adicionales de grupos heteroarilo sustituido incluyen:

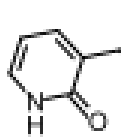
metoxipiridinilo tal como 3-, 4-, 5- o 6-metoxipiridin-2-ilo, 2-, 4-, 5- o 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-, 3-, 5- o 6-metoxipiridin-4-ilo, etc., hidroxipiridinilo tal como 3-, 4-, 5- o 6-hidroxipiridin-2-ilo, 2-, 4-, 5- o 6-hidroxipiridin-3-ilo, 2-, 3-, 5- o 6-hidroxipiridin-4-ilo, etc., oxo-piridinilo tal como 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo, etc., aminopiridinilo tal como 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, aminocarbonilpiridinilo tal como 6-aminocarbonilpiridin-3-ilo, cianopiridinilo tal como 3-, 4-, 5- o 6-cianopiridin-2-ilo, 2-, 4-, 5- o 6-cianopiridin-3-ilo, 2-, 3-, 5-

o 6-cianopiridin-4-ilo, etc., así como 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo.

Con respecto al significado de $R^4$ como de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 mismos o diferentes sustituyentes de un grupo heteroarilo bicíclico Het-2 de acuerdo con cualquiera de las fórmulas tal como se define en el presente documento dichos sustituyentes heteroarilo se seleccionan preferiblemente de entre halógeno, tal como preferiblemente F y Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, tal como preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, alquilo sustituido con halógeno tal como difluorometilo o trifluorometilo, alquilo sustituido con aminocarbonilo tal como aminocarbonilmetilo, alquilo sustituido con carboxilo tal como carboxilmetilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metoxi y etoxi y un grupo carboxilo [-(C=O)-OH]. Lo más preferido es que $R^4$ indique 1 o 2 mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre F, Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como metilo y trifluorometilo, alquilo sustituido con aminocarbonilo tal como aminocarbonilmetilo, alquilo sustituido con carboxilo tal como carboxilmetilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como metoxi y un grupo carboxilo [-(C=O)-OH].

Con respecto al significado de $R^5$ como de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2 mismos o diferentes sustituyentes de un grupo heteroarilo Cycl de acuerdo con cualquiera de las fórmulas tal como se define en el presente documento dichos sustituyentes heteroarilo se seleccionan preferiblemente de entre halógeno, tal como preferiblemente F y Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, tal como preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, alquilo sustituido con halógeno tal como difluorometilo o trifluorometilo, alquilo sustituido con hidroxi

tal como hidroximetilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente metoxi y etoxi, un grupo oxo (=O), un grupo heterociclilo tal como se ha definido en lo que antecede, tal como un grupo N-morfolinilo, un grupo aminocarbonilo tal como $NH_2$-(C=O)-, un grupo amino opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente amino ($NH_2$-) o mono- o di-alquilamino tal como preferiblemente dimetilamino. Lo más preferido es que $R^5$ indique 1 o 2 mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre F, Cl, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como metilo, trifluorometilo, e hidroximetilo, alcoxi opcionalmente sustituido, tal como metoxi, un grupo oxo (=O), formando por ejemplo un heteroarilo sustituido con oxo de la fórmula

 o  , un grupo heterociclilo tal como un grupo N-morfolinilo, un grupo aminocarbonilo tal como $NH_2$-(C=O)-, un grupo amino opcionalmente sustituido, tal como di-alquilamino tal como dimetilamino.

Acilo opcionalmente sustituido, en el presente caso y en lo sucesivo en el presente documento incluye: formilo (-CH(=O)), acilo alifático (alcanoílo = alquil-CO, en donde se puede hacer referencia a la definición anterior de alquilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo alquilo) opcionalmente sustituido, acilo aromático (aroílo = aril-CO-, en donde se puede hacer referencia a la definición anterior de arilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo arilo) opcionalmente sustituido, acilo heteroaromático (heteroaroílo = heteroaril-CO-, en donde se puede hacer referencia a la definición anterior de heteroarilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo heteroarilo) opcionalmente sustituido, o acilo heterocíclico

(heterocicloílo = heterociclil-CO-, en donde se puede hacer referencia a la definición anterior de heterociclilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo heterociclilo). Se prefiere un acilo alifático = alcanoílo = alquil-CO-.

Amino opcionalmente sustituido de acuerdo con la invención preferiblemente incluye: amino (-$NH_2$), mono- o dialquilamino (alquil-NH-, $(alquil)_2N$-) opcionalmente sustituido, en donde con respecto a “alquilo” se puede hacer referencia a la definición de alquilo opcionalmente sustituido en lo que antecede. Se incluyen adicionalmente radicales mono- o diarilamino, mono- o diheteroarilamino y mono- o diheterociclilamino opcionalmente sustituidos, o radicales mixtos alquilarilamino, alquilheteroarilamino y alquilheterociclilamino opcionalmente sustituido, en donde se puede hacer referencia a las definiciones anteriores de alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente invención un grupo amino incluye adicionalmente un grupo -NH-.

Amino opcionalmente sustituido es preferiblemente mono- o dialquilamino (alquil-NH-, $(alquil)_2N$-) opcionalmente sustituido, en particular con de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, tal como se ha mencionado en lo que antecede. El amino opcionalmente sustituido lo más preferido es mono- o dimetilamino y mono- o dietilamino. Lo más preferido es un grupo amino (-$NH_2$) o (-NH-) y un grupo dimetilamino.

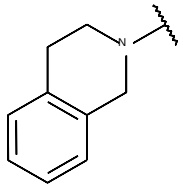
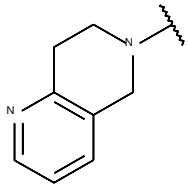
Por la totalidad de la invención, alcanodiílo opcionalmente sustituido es preferiblemente un radical alcanodiílo de cadena lineal o ramificado divalente que tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, que puede opcionalmente portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,

hidroxi, un grupo oxo (formando un grupo carbonilo o acilo) y un grupo amino tal como se ha definido en lo que antecede. Lo siguiente se puede mencionar como ejemplos preferidos: metileno, etano-1,2-diílo, etano-1,1-diílo, propano-1,3-diílo, propano-1,1-diílo, propano-1,2-diílo, propano-2,2-diílo, butano-1,4-diílo, butano-1,2-diílo, butano-1,3-diílo, butano-2,3-diílo, butano-1,1-diílo, butano-2,2-diílo, butano-3,3-diílo, pentano-1,5-diílo, etc. Se prefiere en particular metileno, etano-1,2-diílo, etano-1,1-diílo, propano-1,3-diílo, propano-2,2-diílo, y butano-2,2-diílo. Los más preferidos son metileno y etano-1,2-diílo.

Un radical alcanodiílo sustituido preferido es un alcanodiílo sustituido con hidroxi tal como un etanodiílo sustituido con hidroxilo, un alcanodiílo sustituido con oxo tal como un radical etanodiílo o metileno sustituido con oxo, formando un carbonilo o un grupo acilo (acetilo), un grupo alcanodiílo sustituido con halógeno tal como un grupo alcanodiílo que está sustituido con uno o dos átomos de halógeno que se seleccionan de entre F y Cl, preferiblemente 2,2-difluoro-etanodiílo, o un grupo alcanodiílo que está sustituido con un grupo oxo y un grupo amino, formando un grupo aminocarbonilo tal como preferiblemente un grupo [-(C=O)-NH-].

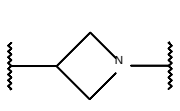
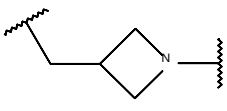
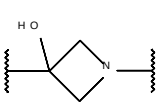
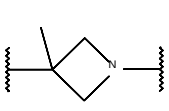
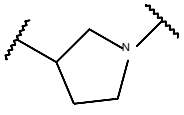
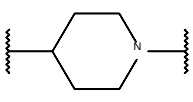
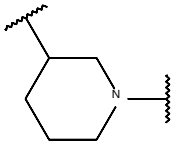
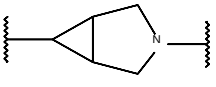
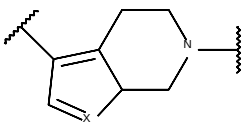
De acuerdo con la presente invención, los sustituyentes $R^1$ y $R^2$ o un grupo $–[CQ]_n-$ respectivo, en donde Q es alquilo $C_1$-$C_4$, pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales. A este respecto, $R^1$ y $R^2$ (o el grupo $–[CQ]_n-$, en donde Q es alquilo $C_1$-$C_4$) pueden preferiblemente, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, formar un anillo de 5 o 6 miembros, que puede contener heteroátomos adicionales, preferiblemente un heteroátomo

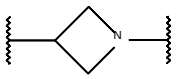
adicional seleccionado de entre N y O. A este respecto, lo más preferido es que $R^1$ y $R^2$ (o el grupo $–[CQ]_n-$, en donde Q es alquilo $C_1$-$C_4$), junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, formen un anillo de 6 miembros, que no contiene heteroátomo adicional alguno, formando un anillo de N-piperidinilo o un anillo de 6 miembros, que contiene un heteroátomo adicional O, formando un anillo de N-morfolinilo. En particular tal anillo de N-piperidinilo puede estar sustituido con arilo o heteroarilo tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente con fenilo o piperidinilo, formando un anillo bicíclico de acuerdo con la fórmula

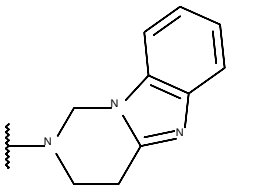
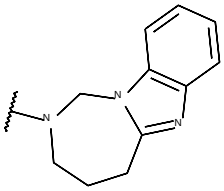
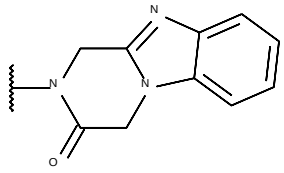
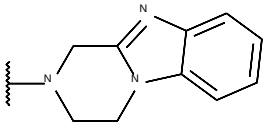
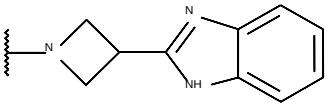
o .

De acuerdo con la presente invención, es posible adicionalmente que $A^1$, teniendo el significado de un grupo alcanodiílo lineal o ramificado tal como se ha definido en lo que antecede, y $R^3$, teniendo el significado de un grupo alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, formen un anillo mono- o bicíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes tal como se ha definido en lo que antecede, tal como por ejemplo de acuerdo con las siguientes fórmulas

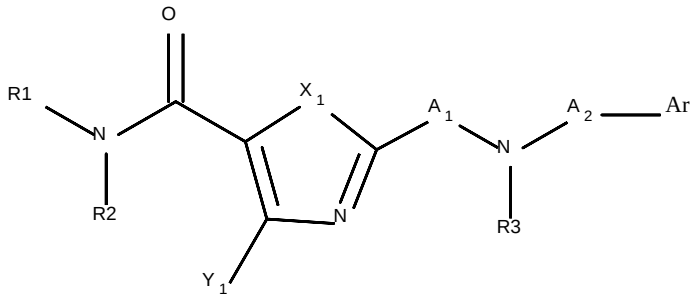

,

,

,

,

,

,

y

, y

(con X

siendo N, O o S, preferiblemente S), en donde se prefiere  .

En el contexto de la presente invención, es posible adicionalmente que $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, formen un anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, en donde sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de entre heteroarilo tal como se ha definido en lo que antecede y un grupo oxo. A continuación, un sustituyente heteroarilo también puede formar un anillo condensado con el anillo de 4 a 7 miembros que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos. Los ejemplos incluyen residuos de acuerdo con las siguientes fórmulas:

 ,  ,  ,  y  .

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (I)



(I)

en donde

$R^1$ y $R^2$ son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido,
- heteroarilo opcionalmente sustituido,
- heterociclilo opcionalmente sustituido, o
- $R^1$ y $R^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales;

$X^1$ es O o S,

$Y^1$ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno, preferiblemente hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$, preferiblemente hidrógeno o metilo;

$A^1$ es alcanodiílo opcionalmente sustituido;

$A^2$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido,
- un enlace directo, o
- un grupo sulfonilo (-$SO_2$-);

$R^3$ es

- hidrógeno, o
- alquilo opcionalmente sustituido; o

$A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un

anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

Ar es

- arilo opcionalmente sustituido,

- heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o

- heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, que puede estar condensado con un anillo que está formado por

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefiere en particular que los sustituyentes en la fórmula (I) en lo que antecede tengan el significado tal como sigue:

$R^1$ y $R^2$ son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- hidrógeno,

- alquilo opcionalmente sustituido, o

- $R^1$ y $R^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales;

$X^1$ es O o S;

$Y^1$ es hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente hidrógeno o metilo;

$A^1$ es alcanodiílo opcionalmente sustituido;

$A^2$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido, o

- un enlace directo;

$R^3$ es

- hidrógeno, o

- alquilo $C_1$-$C_3$; o

$A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido; o

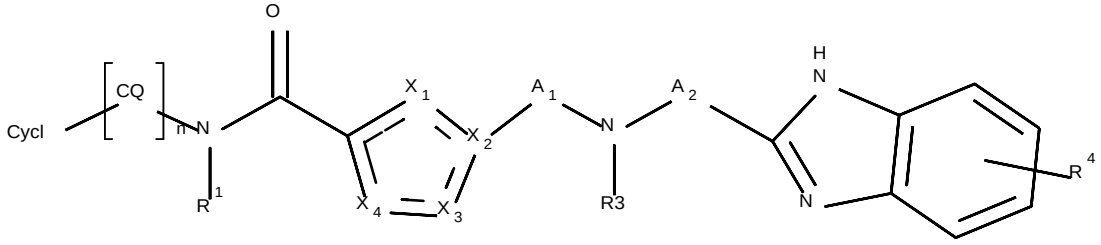
$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

Ar es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

Realizaciones preferidas:

Realización A-2:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-II)




(A-II)

en donde Cycl, Q, $R^1$, $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, $R^3$, $A^1$, $A^2$, $R^4$ y n tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-I); o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

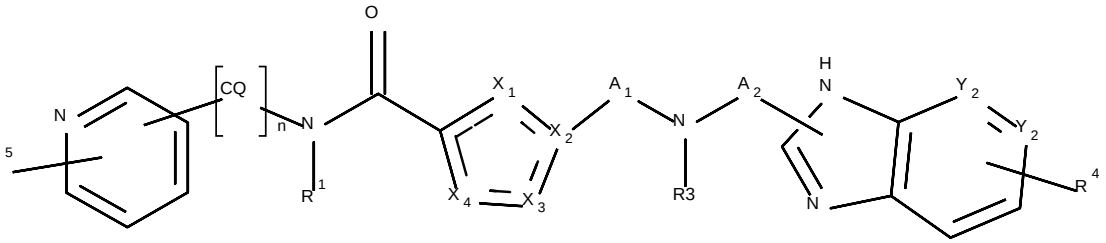
Realización A-3:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-I) y (A-II) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde Cycl es heteroarilo sustituido o no sustituido tal como se ha definido en lo que antecede. A este respecto, el heteroarilo puede estar sustituido con de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más

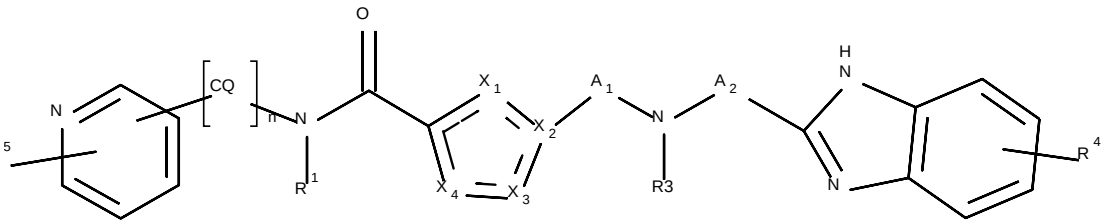
preferiblemente 1 o 2 sustituyentes $R^5$ tal como se ha definido en lo que antecede y tal como se define en lo sucesivo en el contexto de compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (A-IIIa) (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc) y (A-IVd).

Realizaciones A-3a y A-3b:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-I) y (A-II) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde Cycl es un heteroarilo sustituido o sin sustituir, que se selecciona de entre un piridinilo sustituido o no sustituido, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (A-IIIa) o (A-IIIb), respectivamente:



(A-IIIa)



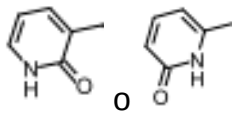
(A-IIIb)

en donde Q, $R^1$, $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, $R^3$, $A^1$, $A^2$, $Y^2$, $R^4$ y n tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-I) o (A-II), y en donde

$R^5$ indica de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2

sustituyentes opcionales, que se pueden seleccionar, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- halógeno, preferiblemente F y Cl,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo, trifluorometilo, hidroximetilo,
- hidroxi,
- alcoxi, preferiblemente metoxi,
- un grupo oxo (=O), formando un grupo piridinilo sustituido de la fórmula

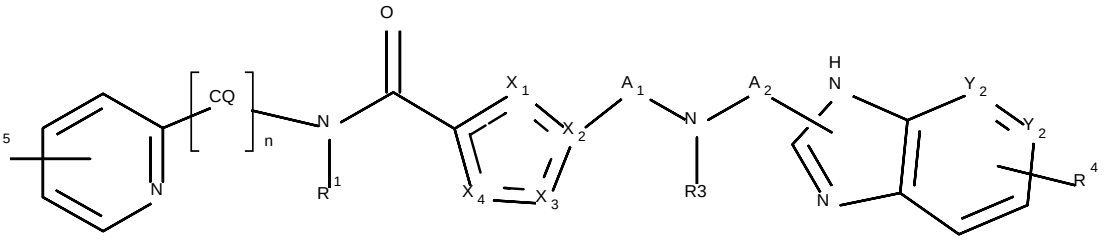


- un grupo amino, tal como $-NH_2$, mono- o dialquilamino, preferiblemente dialquilamino
- un grupo aminocarbonilo, preferiblemente $NH_2$-(C=O)-,
- ciano, y
- un grupo heterociclilo, preferiblemente un grupo morfolinilo,

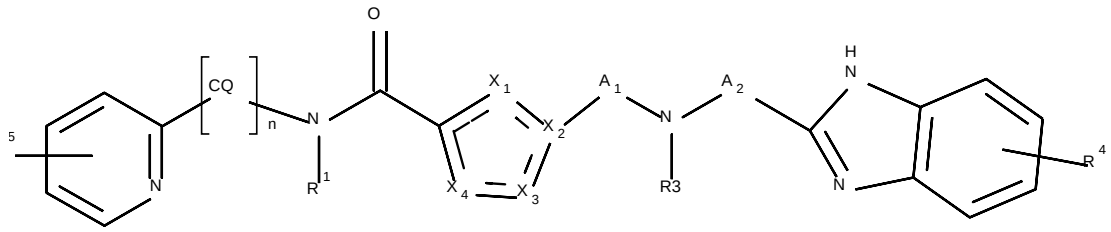
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

<u>Realizaciones A-4a y A-4b:</u>

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-IVa) y (A-IVb):



(A-IVa)



(A-IVb)

en donde Q, $R^1$, $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, $R^3$, $A^1$, $A^2$, $Y^2$, $R^4$ y n tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-I), (A-II) o (A-IIIa) y (A-IIIb) y en donde

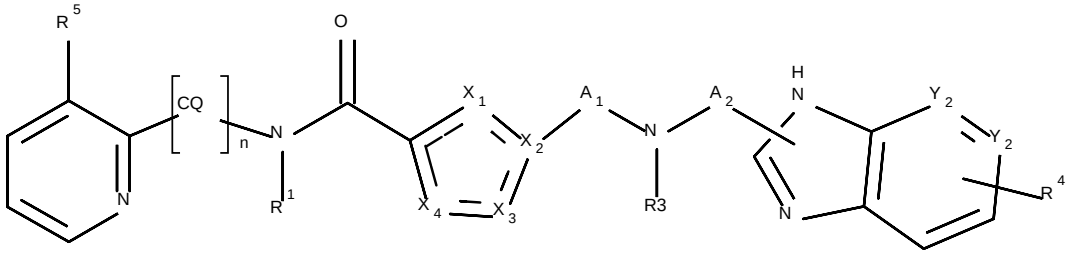
$R^5$ tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-IIIa) y (A-IIIb), respectivamente;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

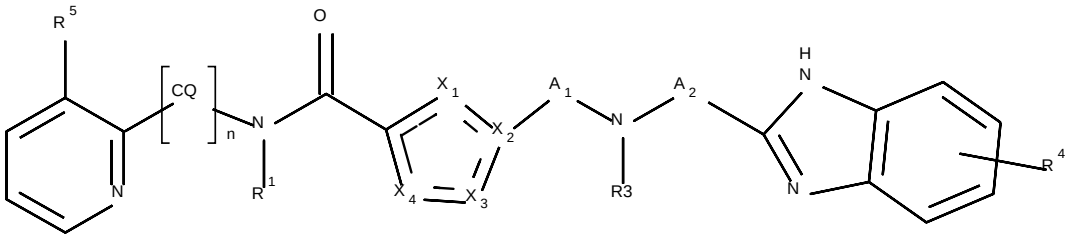
Se prefiere en particular que, en cualquiera de las fórmulas (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) o (A-IVb) $R^5$ indique de 1 a 3, más preferiblemente de 1 o 2 sustituyentes, incluso se prefiere más 1 sustituyente, que puede tener independientemente el significado tal como se ha definido en lo que antecede.

<u>Realizaciones A-4c y A-4d:</u>

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con las fórmulas (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) o (A-IVb), en donde $R^5$ indica 1 sustituyente, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (A-IVc) y (A-IVd), respectivamente:



(A-IVc)



(A-IVd)

en donde Q, $R^1$, $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, $R^3$, $A^1$, $A^2$, $Y^2$, $R^4$ y n tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) y (A-IVb) y en donde

$R^5$ tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) y (A-IVb), respectivamente;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente en cualquiera de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede, el uno o más sustituyentes $R^5$ se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- halógeno, preferiblemente F y Cl,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo, trifluorometilo, hidroximetilo,
- hidroxi, y
- alcoxi, preferiblemente metoxi.

Más preferiblemente en cualquiera de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede, el uno o más sustituyentes $R^5$ se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- halógeno, preferiblemente F y Cl, y
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo, trifluorometilo, hidroximetilo.

Incluso más preferiblemente, en cualquiera de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede, el uno o más sustituyentes $R^5$ se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

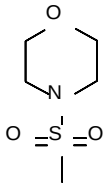
- halógeno, preferiblemente F y Cl, siendo F lo más preferido.

Realización A-5:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-I) y (A-II) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde Cycl es un arilo sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, que está sustituido con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- hidroxi,
- halógeno, preferiblemente F y Cl, preferiblemente F,
- ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido, tal como ($-NH_2$) o mono- o dialquilamino, preferiblemente dimetilamino,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- heterocicliloxi opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido, y
- heterociclilo opcionalmente sustituido, preferiblemente pirrolininilo, morfolinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido,
- un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, tal como

preferiblemente sulfonilo sustituido con heterociclilo, preferiblemente de la fórmula



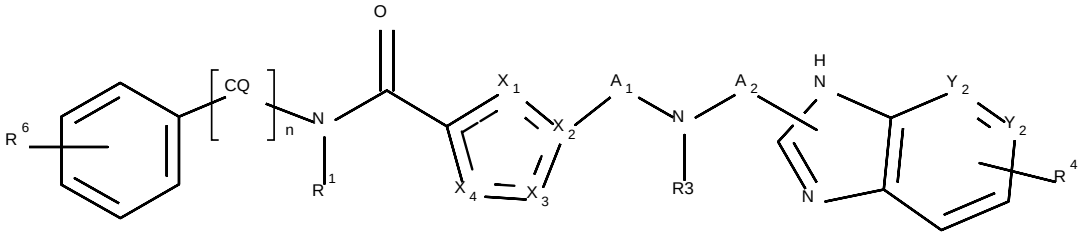
;

tal como preferiblemente con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes $R^6$ tal como se ha definido en lo que antecede y tal como se define en lo sucesivo en el contexto de compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (A-Va) y (A-Vb);

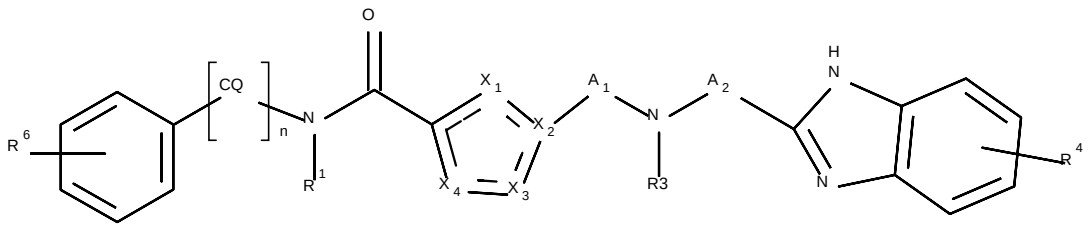
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realizaciones A-5a y A-5b:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-I) y (A-II) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde Cycl es un arilo sustituido, que se selecciona de entre un fenilo sustituido, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (A-Va) o (A-Vb), respectivamente:



(A-Va)



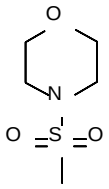
(A-Vb)

en donde Q, $R^1$, $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, $R^3$, $A^1$, $A^2$, $Y^2$, $R^4$ y n tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (A-I) y (A-II) y en donde

$R^6$ tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede y en particular indica de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en

- hidroxi,
- halógeno, preferiblemente F y Cl, preferiblemente F,
- ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido, tal como ($-NH_2$) o mono- o dialquilamino, preferiblemente dimetilamino,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- heterocicliloxi opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido, y
- heterociclililo opcionalmente sustituido, preferiblemente pirrolininilo, morfolinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente sulfonilo sustituido con heterociclilo, preferiblemente de la fórmula

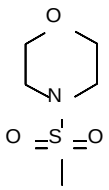


;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más preferiblemente $R^6$ tiene el significado de 1 o 2 sustituyentes, preferiblemente $R^6$ indica 1 sustituyente, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en

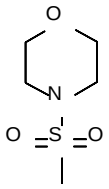
- hidroxi,
- halógeno, preferiblemente F y Cl, preferiblemente F,
- ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido, tal como ($-NH_2$) o mono- o dialquilamino, preferiblemente dimetilamino,
- alcoxi opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- heterociclilo opcionalmente sustituido, preferiblemente pirrolininilo, morfolinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido, y
- un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente sulfonilo sustituido con heterociclilo, preferiblemente de la fórmula



;

Incluso más preferiblemente, $R^6$ indica 1 sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste en

- halógeno, preferiblemente F y Cl, preferiblemente F,
- ciano,
- amino opcionalmente sustituido, tal como (-$NH_2$) o mono- o dialquilamino, preferiblemente dimetilamino,
- alcoxi opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi, di-fluorometoxi y trifluorometoxi,
- heterociclililo opcionalmente sustituido, preferiblemente pirrolininilo, morfolinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido, y
- un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, tal como preferiblemente sulfonilo sustituido con heterociclilo, preferiblemente de la fórmula



.

<u>Realizaciones adicionales A-6:</u>

Unas realizaciones preferidas adicionales de la presente invención se refieren a compuestos novedosos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede o de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc),

(A-IVd), (A-Va) y (A-Vb) tal como se ha definido en lo que antecede, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Realización (A-6a):

$X^1$ es N

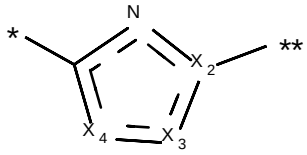
y en donde uno o dos heteroátomos adicionales X ($X^2$, $X^3$, $X^4$) están presentes, y en donde

$X^2$ es C o N;

$X^3$ es C, N, S u O; y

$X^4$ es C o N,

formando un grupo




en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$;

con la condición de que, en el caso de dos heteroátomos adicionales, ambos se seleccionan para ser N o uno es N y uno (a excepción de $X^2$) es O;

y en donde $X^3$ y $X^4$, cuando tienen el significado de C o N, pueden portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno (con $X^4$ = C) o un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6b):

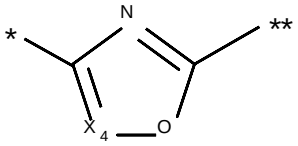
$X^1$ es N,

$X^2$ es C y

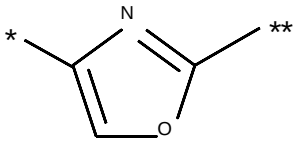
$X^3$ es O, y

$X^4$ es C o N,

formando un grupo

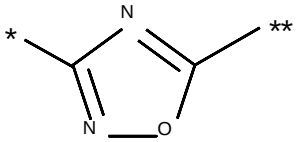



tal como preferentemente un grupo




(Realización (A-6b-1))

o un grupo




(Realización (A-6b-2))

en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$; y en donde

$X^4$ (que es C o N) puede portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno (con $X^4$ = C) o un sustituyente, tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6c):

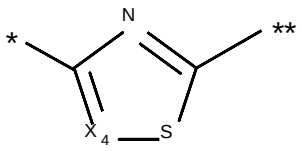
$X^1$ es N,

$X^2$ es C y

$X^3$ es S; y

$X_4$ es C o N, preferentemente C,

formando un grupo




en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$;

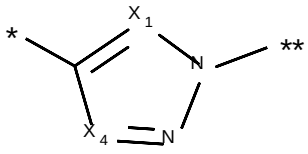
y en donde

$X^4$ puede portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno (con $X^4$ = C) o un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6d):

$X^2$ y $X^3$ son ambos N,

formando un grupo




en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$; y en donde

$X^1$ y $X^4$ son C;

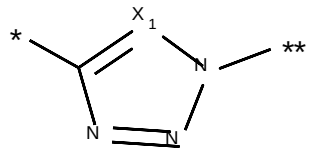
y en donde $X^1$ y/o $X^4$ pueden portar independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional, tal como preferentemente un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6e):

$X^1$ es C, y

$X^2$, $X^3$ y $X^4$ son N,

formando un grupo




en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$; y en donde

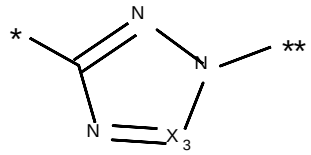
$X^1$ puede portar hidrógeno o un sustituyente adicional, tal como preferentemente un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6f):

$X^1$, $X^2$ y $X^4$ son N, y

$X^3$ es C,

formando un grupo




en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$; y en donde

$X^3$ puede portar hidrógeno o un sustituyente adicional, tal como un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización (A-6g):

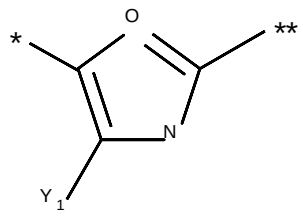
$X^1$ es O,

$X^2$ es C,

$X^3$ es N, y

$X^4$ es C,

formando un grupo




en donde

$Y^1$ indica

- hidrógeno o
- un sustituyente opcional para $X^4$; y

* indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo $A^1$;

Realización (A-6h):

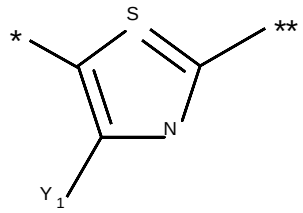
$X^1$ es S,

$X^2$ es C,

$X^3$ es N, y

$X^4$ es C,

formando un grupo




en donde

$Y^1$ indica

- hidrógeno o
- un sustituyente opcional para $X^4$; y

* indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al

grupo $A^1$;

Se prefiere en particular que, en cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, los sustituyentes adicionales opcionales de $X^1$, $X^3$ y $X^4$ también se indiquen como $Y^1$ o que se correspondan con el sustituyente $Y^1$ tal como se usa en el presente documento y que se seleccionen de entre el grupo que consiste en

- halógeno, preferiblemente Cl y F, más preferiblemente Cl, y
- alquilo opcionalmente sustituido, tal como alquilo $C_1$-$C_3$ lineal o ramificado, que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos o con un grupo metileno; tal como preferiblemente un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo $CF_3$ o un grupo etilo sustituido con metileno

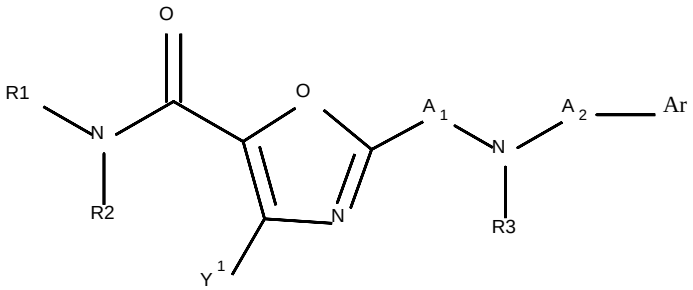


, en donde * indica el sitio de unión.

<u>Realizaciones preferidas adicionales sobre la base de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede A-6g y A-6h:</u>

<u>Realización preferida adicional 2a:</u>

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la realización que se ha mencionado en lo que antecede A-6g y la fórmula (I) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde X es O, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIa):

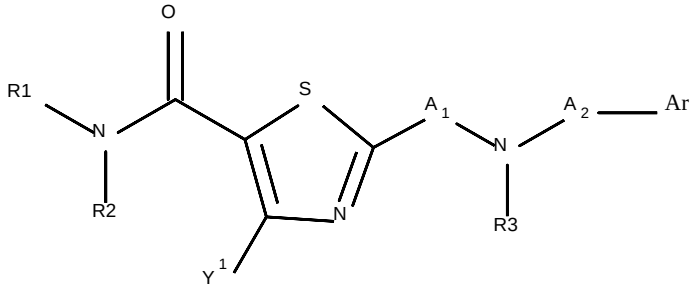



(IIa)

en donde $R^1$, $R^2$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización adicional 2b:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la realización que se ha mencionado en lo que antecede A-6h y la fórmula (I) tal como se ha definido en lo que antecede, en donde X es S, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIb):

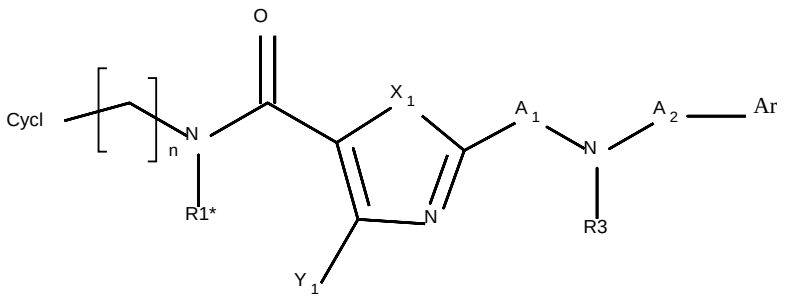



(IIb)

en donde $R^1$, $R^2$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede para la fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización adicional 3:

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos tal como se ha definido en lo que antecede como la realización A-6g y A-6h, la realización 2a y la realización 2b, en donde al menos uno de $R^1$ y $R^2$ es un grupo alquilo lineal, tal como se ha definido en lo que antecede, que está sustituido con un grupo cíclico “Cycl”, que se designa como $R^{2*}$; formando compuestos de acuerdo con la fórmula (III):




(III)

,

en donde “Cycl” se selecciona de entre

- arilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede,
- heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, y
- heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede,

preferiblemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede;

n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y

el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) se selecciona de entre

- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede,

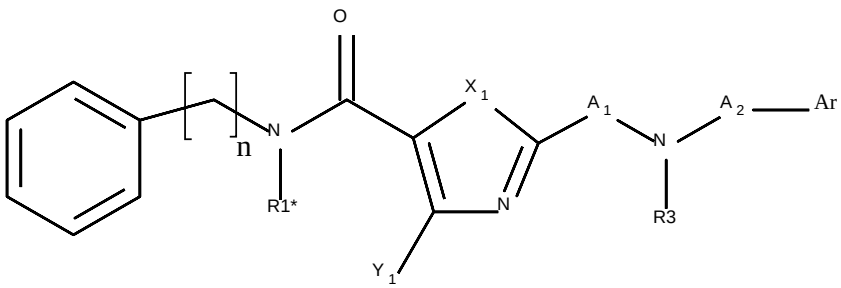
preferiblemente hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones

que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3a:

Otra realización particularmente preferida (3a) de la presente invención se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento como la realización A-6g y A-6h, la realización 2a, la realización 2b y la realización 3 y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (III) en lo que antecede, en donde al menos uno de $R^1$ y $R^2$ es un grupo alquilo lineal, tal como se ha definido en lo que antecede, que está sustituido con un grupo cíclico “Cycl”, que se designa como $R^{2*}$; que se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, tal como en particular un grupo fenilo opcionalmente sustituido formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIa)




(IIIa)

,

en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el anillo de fenilo puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, preferiblemente 1 sustituyentes tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente los sustituyentes del anillo de fenilo se seleccionan de entre halógeno e hidroxi; y

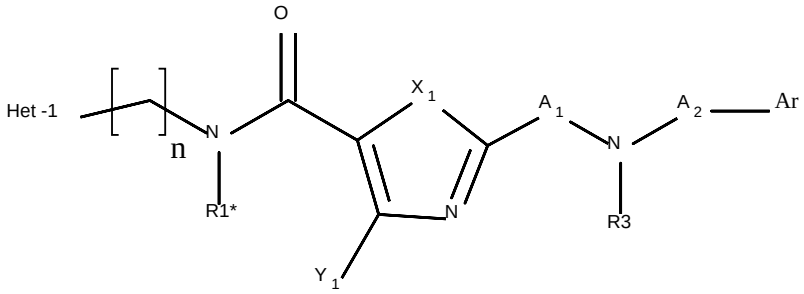
el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como

se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define para la fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b:

Otra realización preferida (3b) de la presente invención se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento como la realización A-6g y A-6h, la realización 2a, la realización 2b, la realización 3 y la realización 3a y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (III) en lo que antecede, en donde al menos uno de $R^1$ y $R^2$ es un grupo alquilo lineal, tal como se ha definido en lo que antecede, que está sustituido con un grupo cíclico “Cycl” siendo un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, “Het-1”, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb)




(IIIb)

,

con Het-1 estando seleccionado de entre

- un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido y

opcionalmente condensado, tal como se ha definido en lo que antecede, o
- un heterociclilo alifático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente un heterociclilo alifático de 6 miembros, cada uno tal como se ha definido en lo que antecede,

en donde el grupo Het-1 contiene 1 o 2 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre N, O y S, que se seleccionan preferiblemente de entre N y O, más preferiblemente N; y

el grupo Het-1 puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, preferiblemente 1 sustituyentes tal como se ha definido en lo que antecede, que se seleccionan preferiblemente de entre halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo (-OH), un grupo oxo (=O), un grupo carboxilo [-(C=O)-OH], un grupo heterociclilo tal como se ha definido en lo que antecede, un grupo aminocarbonilo, un grupo amino opcionalmente sustituido;

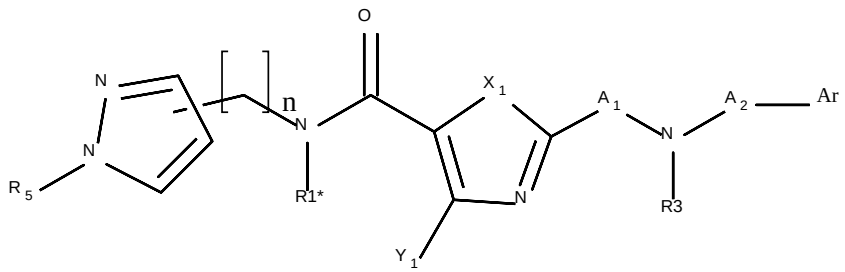
n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y

el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 en lo que antecede y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

<u>Realización 3b-a:</u>

Otra realización preferida (3b-a) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb) en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente un pirazolilo opcionalmente sustituido, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-a)




(IIIb-a)

,

en donde $R^5$ es hidrógeno o alquilo tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$,

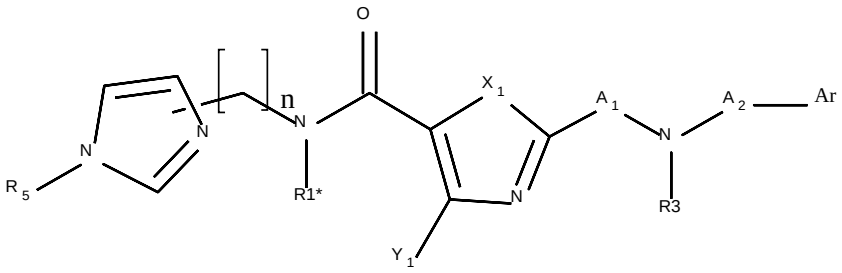
n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y

el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y en donde el anillo de pirazolilo puede portar 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-b:

Otra realización preferida (3b-b) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb) en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente un imidazolilo opcionalmente sustituido, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-b)




(IIIb-b)

,

en donde $R^4$ es hidrógeno o alquilo tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$,

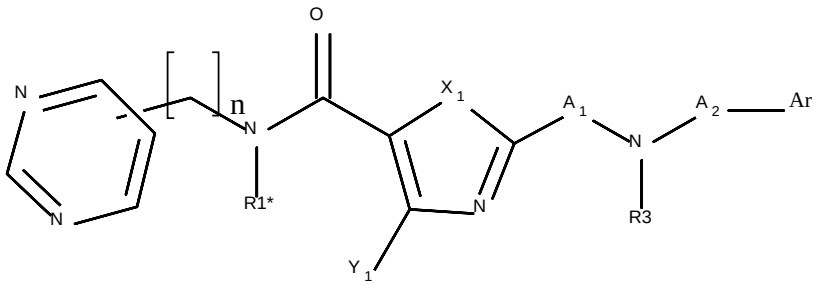
n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y

el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y en donde el anillo de imidazolilo puede portar 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-c:

Otra realización preferida (3b-c) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb) en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente un pirimidinilo opcionalmente sustituido, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-c)




(IIIb-c)

,

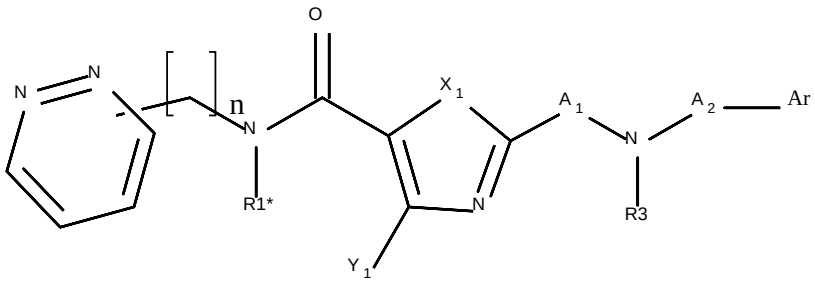
en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y en donde el anillo de pirimidinilo puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-d:

Otra realización preferida (3b-d) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb)

en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente un piridazinilo opcionalmente sustituido, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-d)




(IIIb-d)

,

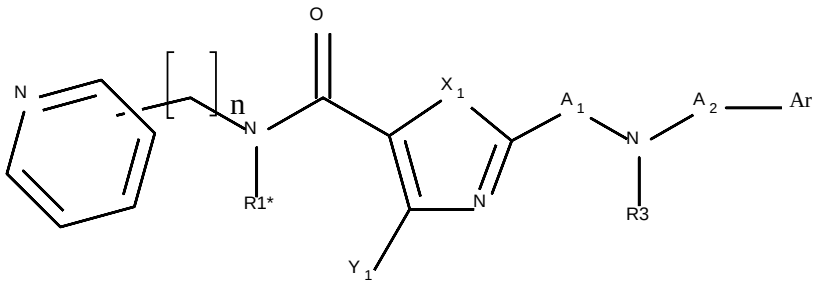
en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y en donde el anillo de piridazinilo puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-e:

Otra realización particularmente preferida (3b-e) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb) en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en

lo que antecede, preferiblemente un piridinilo opcionalmente sustituido, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-e)




(IIIb-e)

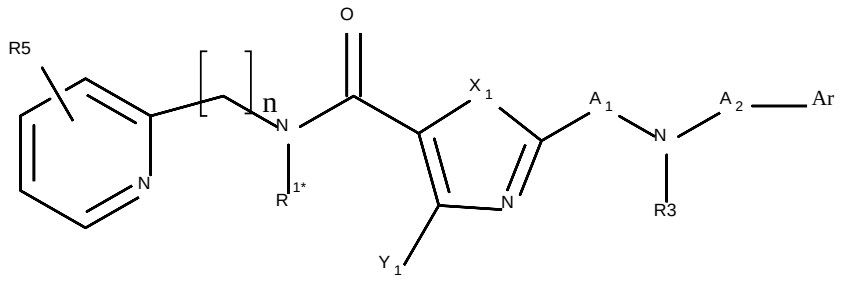
,

en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y en donde el anillo de piridinilo puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-f:

Otra realización particularmente preferida (3b-f) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb) en lo que antecede, en donde Het-1 se selecciona de entre un piridinilo sustituido, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-f)




(IIIb-f)

,

en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se ha definido en lo que antecede, particularmente tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de la realización 3 y 3b en lo que antecede, y

en donde $R^5$ indica de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 sustituyentes opcionales, que se pueden seleccionar, de forma independiente, de entre

- hidrógeno
- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo
- hidroxi, y
- alcoxi, preferiblemente metoxi;

más preferiblemente $R^5$ indica de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 sustituyente, que se pueden seleccionar, de forma independiente, de entre

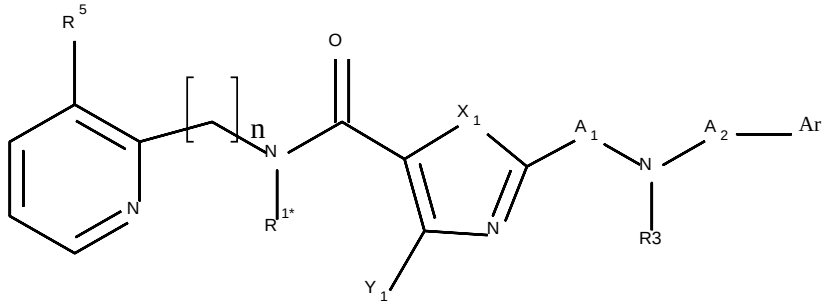
- hidrógeno,
- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F, y
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$, tal

como preferiblemente metilo, o trifluorometilo; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 3b-g:

Otra realización particularmente preferida (3b-g) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 3b y de acuerdo con la fórmula (IIIb), en particular de acuerdo con la realización 3b-f y fórmula (IIIb-f), formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IIIb-g)




(IIIb-g)

,

en donde n, el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se define para la realización 3b-f, y en donde $R^5$ se selecciona de entre

- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo
- hidroxi,
- alcoxi, preferiblemente metoxi;

más preferiblemente $R^5$ se selecciona de entre

- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F, y

- alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo; y

$X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en fórmula (I) y en una cualquiera de las realizaciones tal como se describe en el presente documento, particularmente tal como se describe en el contexto de la realización (IIIb-f) en lo que antecede;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefiere adicionalmente, muy en particular, que, en los compuestos tal como se define en fórmula (A-I) y (I) así como en las realizaciones A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 y A-6a a A-6h y las realizaciones 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f y 3b-g, el al menos uno de $R^1$ y $R^2$ sea un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido con un grupo cíclico “Cycl”. Tal grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico significa un grupo alquilo lineal o ramificado -$[CQ]_n$- con Q = H o alquilo $C_1$-$C_4$, que está sustituido con dicho grupo cíclico “Cycl”. En particular cuando uno de $R^1$ y $R^2$ es un grupo alquilo ramificado -$[CQ]_n$- con Q = alquilo $C_1$-$C_4$, es posible y se prefiere que el grupo alquilo de Q forme un residuo alquilo cíclico en forma de un anillo condensado con el grupo cíclico “Cycl”. Por consiguiente, dicho residuo alquilo lineal, ramificado o cíclico (que está sustituido con un grupo cíclico “Cycl”) se selecciona de entre

- un grupo alcanodiílo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, que se selecciona preferiblemente de entre

- metileno,

- etano-1,2-diílo,

- etano-1,1-diílo,
- propano-1,3-diílo,
- propano-1,1-diílo,
- propano-1,2-diílo, y
- propano-2,2-diílo; o

- (en particular con Q siendo un alquilo $C_1$-$C_4$ que forma) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, que se selecciona preferiblemente de entre
- ciclopropano y
- ciclohexano;

que, en una realización preferida adicional, puede formar preferiblemente un anillo bicíclico condensado con Cycl siendo un grupo Het-1 que se selecciona de entre un heteroarilo de 6 miembros tal como se ha definido en lo que antecede.

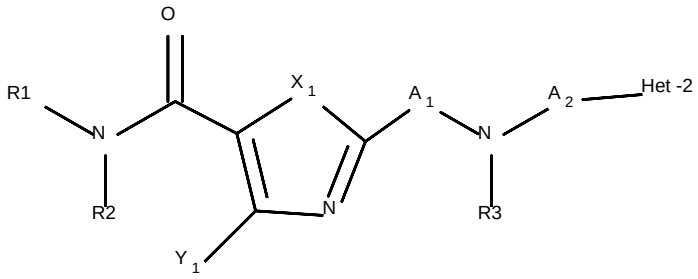
Se prefiere más un residuo alcanodiílo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede. Incluso más preferiblemente, tal residuo de alcanodiílo opcionalmente sustituido se selecciona de entre el grupo que consiste en metileno, etano-1,2-diílo, etano-1,1-diílo y propano-2,2-diílo; más preferiblemente metileno o etano-1,2-diílo; lo más preferido es metileno.

En cada una de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 y A-6a a A-6h y las realizaciones 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f y 3b-g el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, $X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar pueden tener el significado tal como se define en fórmula (A-I) o (I) y tal como

se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, en particular tal como se define en el contexto de la realización 2 en lo que antecede, y 4, 4a, 4b, 4c y 4d en lo sucesivo.

Realización adicional 4:

Otra realización de la presente invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos tal como se ha definido en lo que antecede, tal como en particular compuestos de la realización A-6g y A-6h y realizaciones adicionales sobre la base de las mismas tal como se ha definido en lo que antecede, en donde Ar es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, “Het-2”, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IV)




(IV)

,

con Het-2 estando seleccionado de entre

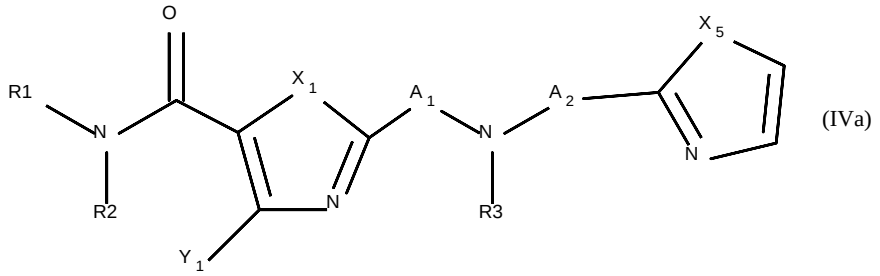
- un heteroarilo monocíclico de 5 o de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, y

- un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, que puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 4a:

Otra realización (4a) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento, tal como en particular compuestos de la realización A-6g y A-6h y realizaciones adicionales sobre la base de las mismas tal como se ha definido en lo que antecede y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (IV) en lo que antecede, en donde Ar que es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido “Het-2” se selecciona de entre un heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IVa)




(IVa)

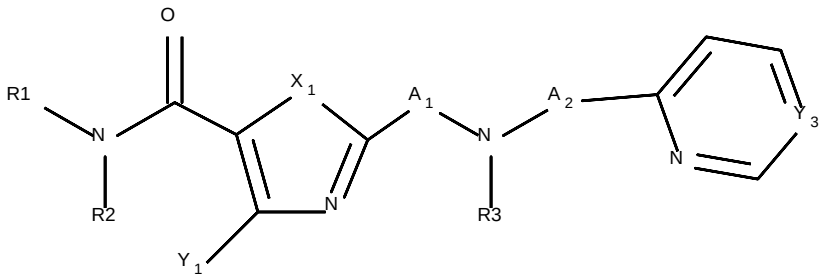
,

en donde $X^5$ es S o N-$R^7$ con $R^7$ teniendo el significado tal como se ha definido en lo que antecede para $R^5$, en particular como $R^5$ en las realizaciones 3b-a y 3b-b, y en donde el anillo de heteroarilo de 5 miembros de Het-2 puede portar de 1 a 3 sustituyentes adicionales, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales, más preferiblemente 1 sustituyente adicional, tal como se ha definido en lo que antecede; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 4b:

Otra realización (4b) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento, tal como en particular compuestos de la realización A-6g y A-6h y realizaciones adicionales sobre la base de las mismas tal como se ha

definido en lo que antecede y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (IV) en lo que antecede, en donde Ar que es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido “Het-2” se selecciona de entre un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IVb)

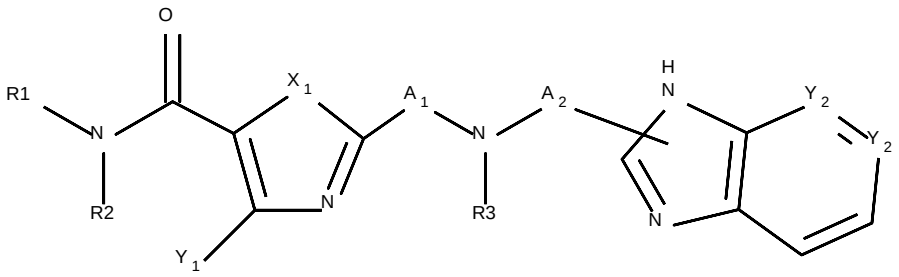



(IVb)

en donde $Y^3$ es C o N, y en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros de Het-2 puede portar de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, tal como se ha definido en lo que antecede; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 4c:

Otra realización (4c) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento, tal como en particular compuestos de la realización A-6g y A-6h y realizaciones adicionales sobre la base de las mismas tal como se ha definido en lo que antecede y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (IV) en lo que antecede, en donde Ar que es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido “Het-2” se selecciona de entre un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, formando por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula (IVc)




(IVc)

con

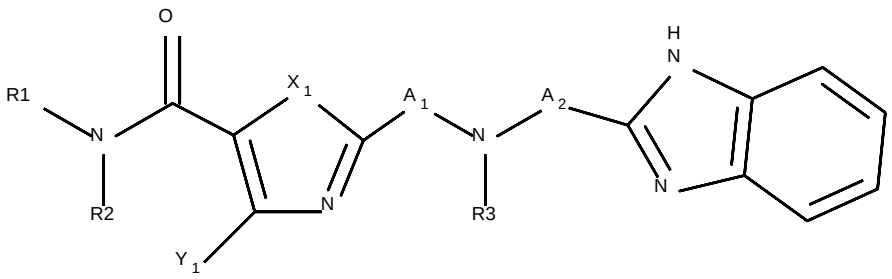
- ambos $Y^2$ siendo C o

- un $Y^2$ siendo N y un $Y^2$ siendo C, y

en donde el anillo de heteroarilo bicíclico de Het-2 puede portar de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, tal como se ha definido en lo que antecede, y en donde el anillo de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido de Het-2 puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 4d:

Otra realización (4d) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento, tal como en particular compuestos de la realización A-6g y A-6h y realizaciones adicionales sobre la base de las mismas tal como se ha definido en lo que antecede y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (IV) y (IVc) en lo que antecede, en donde Ar que es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido “Het-2” se selecciona de entre un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, que se selecciona de entre benzoimidazolilo, tal como se ha definido en lo que antecede, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IVd)




(IVd)

,

en donde el anillo de benzoimidazolilo de Het-2 puede portar de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, tal como se ha definido en lo que antecede, y

en donde el anillo de benzoimidazolilo de Het-2 puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos;

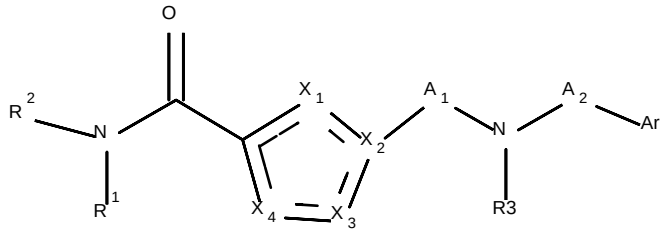
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En cada una de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede 4, 4a, 4b, 4c y 4d los sustituyentes restantes $R^1$, $R^2$, $X^1$, $Y^1$, $R^3$, $A^1$ y $A^2$ pueden tener el significado tal como se define en fórmula (I) y tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, en particular tal como se define en fórmula (I) y en el contexto de la realización 2 en lo que antecede, y las realizaciones 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f y 3b-g en lo que antecede.

<u>Realizaciones adicionales:</u>

<u>Realización adicional B-2a:</u>

Una realización particularmente preferida (B-2a) se refiere a compuestos de la fórmula (B-IIa)



(B-IIa)

en donde 1 a 3 heteroátomos X ($X^1$, $X^2$, $X^3$ y/o $X^4$) están presentes, en donde $X^1$ a $X^4$ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en C, N, S y O. Preferiblemente en fórmula (B-IIa) 1 a 3 heteroátomos X están presentes, en donde

$X^1$ es C, N, S u O;

$X^2$ es C o N;

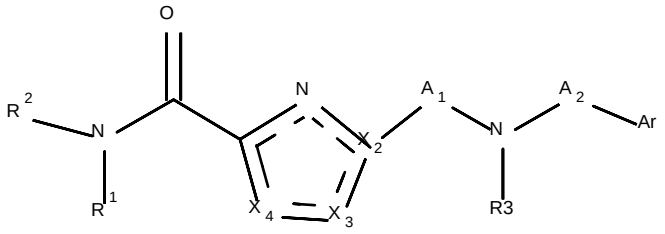
$X^3$ es C, N, S u O; y

$X^4$ es C, N, S u O, preferiblemente $X^4$ es C, N o S,

y en donde $X^1$, $X^3$ y $X^4$ con el significado de C o N pueden portar un sustituyente adicional.

Realización B-2a-a:

Otra realización particularmente preferida (B-2a-a) se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa) en lo que antecede, en donde $X^1$ es N, formando un compuesto de la fórmula (B-IIa-a)



(B-IIa-a)

en donde uno o dos heteroátomos adicionales X ($X^2$, $X^3$, $X^4$) están presentes, y en donde

$X^2$ es C o N;

$X^3$ es C, N, S u O; y

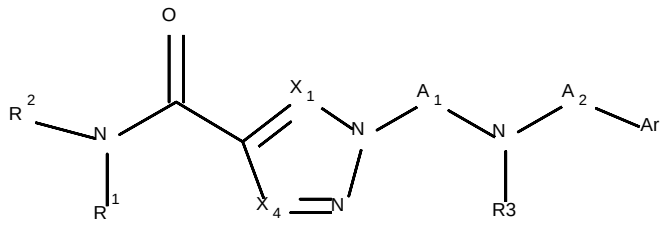
$X^4$ es C o N;

con la condición de que, en el caso de dos heteroátomos adicionales, ambos se seleccionan para ser N o uno es N y uno (a excepción de $X^2$) es O; y

en donde $X^3$ y $X^4$ con el significado de C o N pueden portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno o un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización B-2a-b:

Otra realización particularmente preferida (B-2a-b) se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa) en lo que antecede, en donde $X^2$ y $X^3$ son ambos N, formando un compuesto de la fórmula (B-IIa-b)

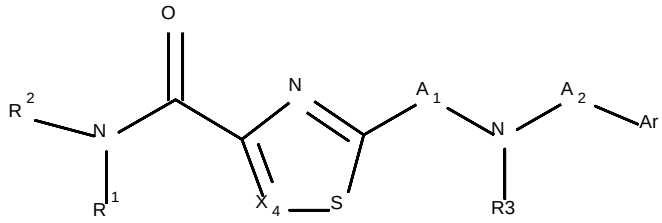



(B-IIa-b)

con $X^1$ y $X^4$ siendo C; y en donde $X^1$ y/o $X^4$ pueden portar hidrógeno o un sustituyente adicional, tal como preferentemente un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

Realización B-2a-c:

Otra realización particularmente preferida (B-2a-c) se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa) o (B-IIa-a) en lo que antecede, en donde $X^1$ es N, $X^2$ es C y $X^3$ es S, formando un compuesto de la fórmula (B-IIa-c)

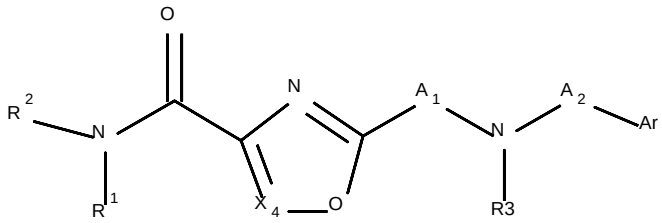



(B-IIa-c)

en donde $X^4$ es C o N, preferentemente C, que puede portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno o un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido.

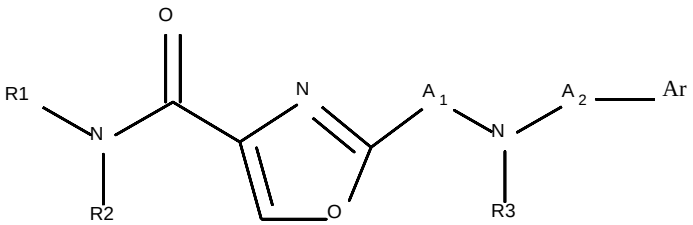
Realización B-2a-d:

Otra realización particularmente preferida (B-2a-d) se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa) o (B-IIa-a) en lo que antecede, en donde $X^1$ es N, $X^2$ es C y $X^3$ es O, formando un compuesto de la fórmula (IIa-d)




(B-IIa-d)

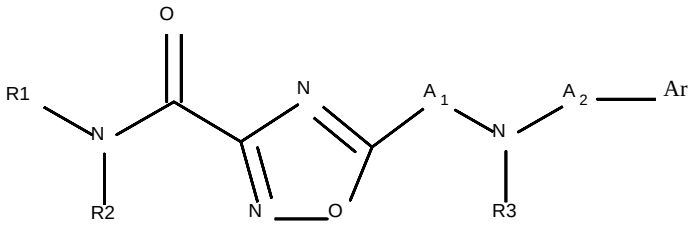
en donde $X^4$ es C o N, y que puede portar un sustituyente adicional, tal como preferentemente hidrógeno o un sustituyente tal como se ha definido anteriormente para heteroarilo sustituido; formando compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa-d-1)




(B-IIa-d-1)

en donde $X^4$ que es C puede portar hidrógeno o un sustituyente adicional, y que es preferido; o

formando compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIa-d-2)

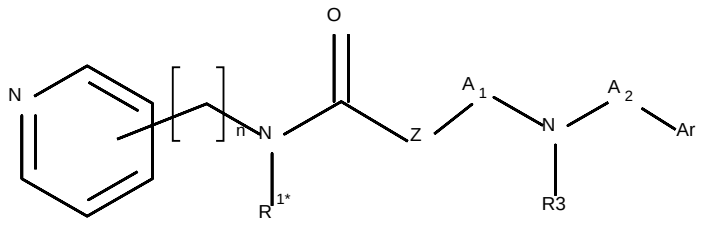



(B-IIa-d-2)

en donde $X^4$ que es N puede portar un sustituyente adicional.

Realización B-3b-e:

Otra realización particularmente preferida (B-3b-e) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIIb-e)



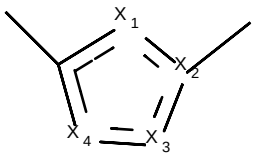

(B-IIIb-e)

,

en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se define en las realizaciones en lo que antecede, particularmente tal como se define para la fórmula (I), y en donde el anillo de piridinilo puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales tal como se ha definido en lo que antecede, y

$R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, y en donde Z tiene el significado de un anillo de 5 miembros

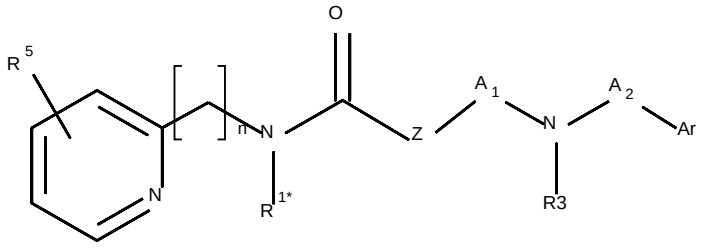
heterocíclico tal como se define en fórmula (A-I)



y tal como se define en una cualquiera de las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h, preferiblemente tal como se define en fórmula (A-I) y en las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Realización B-3b-f:

Otra realización particularmente preferida (B-3b-f) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIIb-f)



(B-IIIb-f)

en donde n es un número entero de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 tal como 1, 2 o 3, más preferido 1; y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se define en las realizaciones en lo que antecede, particularmente tal como se define para la fórmula (I), y

en donde $R^5$ indica de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 sustituyentes opcionales, que se pueden seleccionar, de forma independiente, de entre

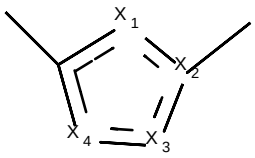
- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F,

- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo
- hidroxi,
- alcoxi, preferiblemente metoxi;

preferiblemente $R^5$ se selecciona de entre

- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F, y
- alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo; y

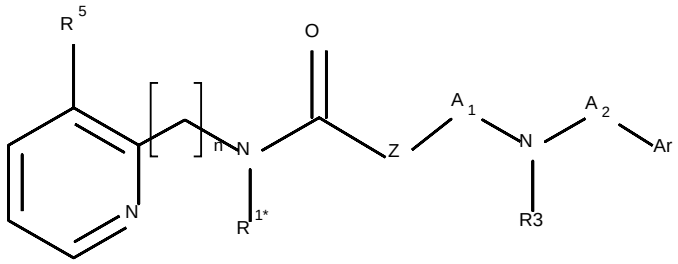
$R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, y en donde Z tiene el significado de un anillo de 5 miembros heterocíclico tal como se define en fórmula (A-I)




y tal como se define en una cualquiera de las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h, preferiblemente tal como se define en fórmula (A-I) y en las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Realización B-3b-g:

Otra realización muy particularmente preferida (B-3b-g) de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IIIb-g)




(B-IIIb-g)

,

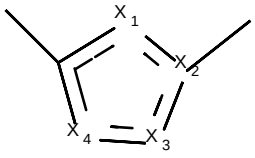
en donde n y el restante de $R^1$ o $R^2$ (que se designa como $R^{1*}$) tiene el significado tal como se define para la realización B-3b-f, y en donde $R^5$ se selecciona de entre

- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo
- hidroxi,
- alcoxi, preferiblemente metoxi;

más preferiblemente $R^5$ se selecciona de entre

- halógeno, preferiblemente Cl o F, más preferiblemente F, y
- alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente metilo, o trifluorometilo; y

$R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, y en donde Z tiene el significado de un anillo de 5 miembros heterocíclico tal como se define en fórmula (A-I)




y tal como se define en una cualquiera de las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h, preferiblemente tal como se

define en fórmula (A-I) y en las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Se prefiere adicionalmente, muy en particular, que, en los compuestos de acuerdo con la fórmula (A-I) y tal como se define en las realizaciones A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 y A-6a a A-6h y en las realizaciones B-3b-e, B-3b-f y B-3b-g, el al menos uno de $R^1$ y $R^2$ sea un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido con un grupo cíclico “Cycl”, incluyendo el grupo $-[CQ]_n-$ con Q = H o alquilo $C_1$-$C_4$, el residuo alquilo resultante es

- un grupo alcanodiílo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, que se selecciona preferiblemente de entre
  - metileno,
  - etano-1,2-diílo,
  - etano-1,1-diílo,
  - propano-1,3-diílo,
  - propano-1,1-diílo,
  - propano-1,2-diílo, y
  - propano-2,2-diílo; o
- (en particular con Q siendo un alquilo $C_1$-$C_4$ que forma) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, que se selecciona preferiblemente de entre
  - ciclopropano y
  - ciclohexano;

que, en una realización preferida adicional, puede formar preferiblemente

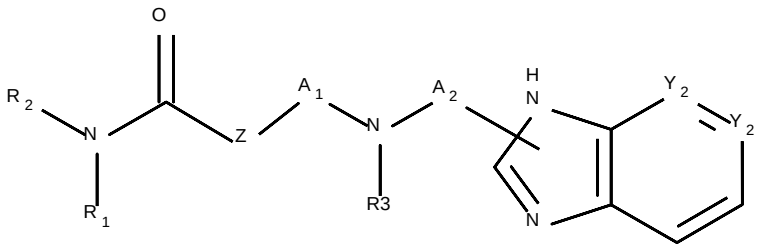
un anillo bicíclico condensado con Cycl siendo un heteroarilo de 6 miembros tal como se ha definido en lo que antecede.

Se prefiere más un residuo de alcanodiílo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede. Incluso más preferiblemente, tal residuo de alcanodiílo opcionalmente sustituido se selecciona de entre el grupo que consiste en metileno, etano-1,2-diílo, etano-1,1-diílo y propano-2,2-diílo; más preferiblemente metileno o etano-1,2-diílo; lo más preferido es metileno.

En cada una de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede B-3b-e, B-3b-f y B-3b-g el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, Z, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar pueden tener el significado tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento.

Realización B-4c:

Otra realización particularmente preferida (B-4c) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento y en particular a compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IVc)




(B-IVc)

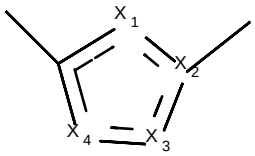
con

- ambos $Y^2$ siendo C o
- un $Y^2$ siendo N y un $Y^2$ siendo C, y

en donde el anillo de heteroarilo bicíclico puede portar de 1 a 3

sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, tal como se ha definido en lo que antecede (por ejemplo, tal como se define para $R^4$ en lo que antecede), y en donde el anillo de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos.

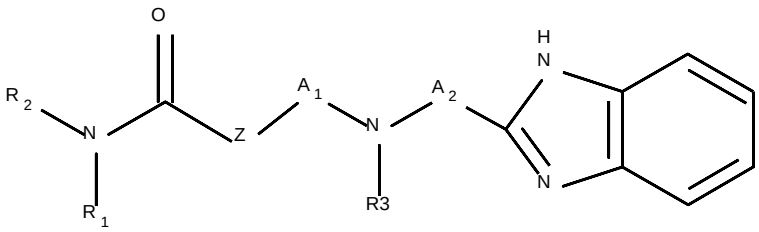
Z tiene el significado de un anillo de 5 miembros heterocíclico tal como se define en fórmula (A-I)




y tal como se define en una cualquiera de las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h, preferiblemente tal como se define en fórmula (A-I) y en las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Realización B-4d:

Otra realización muy particularmente preferida (B-4d) se refiere a compuestos tal como se define en el presente documento y en particular a compuestos de acuerdo con (B-IVc) en lo que antecede, con el heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido siendo un benzoimidazolilo, tal como se ha definido en lo que antecede, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (B-IVd)



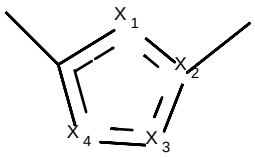

(B-IVd)

,

en donde el anillo de benzoimidazolilo puede portar de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, más preferiblemente 1 sustituyente, tal como se ha definido en lo que antecede (por ejemplo, tal como se define para $R^4$ en lo que antecede), y

en donde el anillo de benzoimidazolilo puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, y

Z tiene el significado de un anillo de 5 miembros heterocíclico tal como se define en fórmula (A-I)




y tal como se define en una cualquiera de las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h, preferiblemente tal como se define en fórmula (A-I) y en las realizaciones A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

En cada una de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede B-4c y B-4d los sustituyentes restantes $R^1$, $R^2$, Z, $R^3$, $A^1$ y $A^2$ pueden tener el significado tal como se define en el contexto de una cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, en particular tal

como se define en el contexto de las realizaciones B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c y B-2a-d, así como B-3b-e, B-3b-f y B-3b-g en lo que antecede.

Se prefiere adicionalmente, muy en particular, que, en los compuestos de acuerdo con la presente invención, tal como en particular en los compuestos tal como se define en fórmula (A-I) y (I) y en las realizaciones A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 y A-6a a A-6h y las realizaciones 2, 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f, 3b-g y 4, 4a, 4b, 4c y 4d así como B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c, B-2a-d, B-3b-e, B-3b-f, B-3b-g, B-4c y B-4d en lo que antecede, cada uno de $A^1$ y de $A^2$ sea alcanodiílo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, y son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre

- metileno y
- etano-1,2-diílo, opcionalmente sustituidos, o
- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo mono- o bicíclico de 4 a 6 miembros, más preferiblemente un anillo de 4 miembros, tal como se ha definido en lo que antecede. A este respecto, más preferiblemente
- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son metileno,
- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son etano-1,2-diílo,
- $A^1$ es metileno y $A^2$ es etano-1,2-diílo,
- $A^1$ es etano-1,2-diílo y $A^2$ es metileno,
- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo de 4 miembros, y $A^2$ es metileno, o

- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo de 4 miembros, y $A^2$ es etano-1,2-diílo; más preferiblemente

- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son etano-1,2-diílo,

- $A^1$ es etano-1,2-diílo y $A^2$ es metileno o

- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, y $A^2$ es etano-1,2-diílo; incluso más preferiblemente

- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son etano-1,2-diílo, o

- $A^1$ es etano-1,2-diílo y $A^2$ es metileno.

En unas realizaciones preferidas adicionales de compuestos de acuerdo con la presente invención, los sustituyentes individuales tienen las siguientes definiciones en cada caso:

1. a) $X^1$ tiene el significado de O, $X^3$ tiene el significado de N y $X^2$ y $X^4$ tienen el significado de C y/o

b) $X^1$ tiene el significado de N, $X^3$ tiene el significado de O y $X^2$ y $X^4$ tienen el significado de C y/o

c) $X^1$ tiene el significado de N, $X^3$ tiene el significado de S y $X^2$ y $X^4$ tienen el significado de C y/o

d) $X^2$ y $X^4$ tienen el significado de N y uno de $X^1$ y $X^3$ tiene el significado de N y el restante tiene el significado de C y/o

e) $X^1$ y $X^4$ tienen el significado de N, $X^2$ tiene el significado de C y $X^3$ tiene el significado de O;

se prefiere, en particular, un anillo de 5 miembros heterocíclico que se

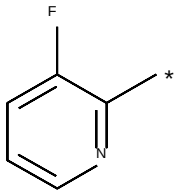
selecciona de entre oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, así como isooxazolilo e isotiazolilo tal como se define en las realizaciones A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g y A-6h.

2. $Y^1$ tiene el significado de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente $C_1$, $C_2$ o $C_3$-alquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, más preferiblemente metilo.

3. n es 1

4. Q es H

5. Cycl es un grupo de la fórmula




, en donde * indica el sitio de unión.

6. Uno de $R^1$ y $R^2$ se designa como $R^{1*}$ y es hidrógeno y uno de $R^1$ o $R^2$ se designa como $R^{2*}$ y se selecciona de entre hidrógeno, y alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente alquilo sustituido con arilo y alquilo sustituido con heteroarilo, en donde cada uno del sustituyente arilo y heteroarilo puede portar de 1 a 3 sustituyentes, tal como se ha definido en lo que antecede. Se prefiere en particular que el al menos uno de $R^1$ o $R^2$ que se designa como $R^{2*}$ sea aril-metilo opcionalmente sustituido o heteroaril-metilo opcionalmente sustituido, lo más preferido que sea heteroaril-metilo opcionalmente sustituido y fenilo sustituido.

7. $A^1$ y $A^2$ son alcanodiílo opcionalmente sustituido y son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre

- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son metileno,

- $A^1$ y $A^2$ son idénticos y son etano-1,2-diílo,

- $A^1$ es metileno y $A^2$ es etano-1,2-diílo,

- $A^1$ es etano-1,2-diílo y $A^2$ es metileno,

- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, y $A^2$ es metileno, o

- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, y $A^2$ es etano-1,2-diílo.

Se prefiere en particular que $A^1$ sea metileno o etano-1,2-diílo y que $A^2$ sea etano-1,2-diílo, o que $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, formen un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido y $A^2$ es etano-1,2-diílo.

8. $R^3$ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, o $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente hidrógeno.

9. Ar puede ser Het-1 tal como se ha definido en lo que antecede, y es preferiblemente un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente benzoimidazolilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede.

En una realización preferida adicional, $R^1$ y $R^2$ son diferentes, con uno siendo hidrógeno y siendo el otro un alquilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, uno de $R^1$ y $R^2$ es hidrógeno y el otro es un residuo alquilo,

que está sustituido con

- un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente con un grupo fenilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, o

- con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, preferiblemente con

- un grupo piridinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido,

- un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido.

Incluso más preferiblemente, uno de $R^1$ y $R^2$ es hidrógeno y el otro es un residuo alquilo, que está sustituido con

- un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

- un grupo piridinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido,

- un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido,

Aún más preferiblemente, uno de $R^1$ y $R^2$ es hidrógeno y el otro es un residuo alquilo, que está sustituido con

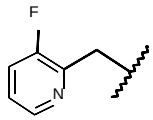
- un grupo fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo fenilo sustituido tal como se ha definido en lo que antecede, o

- un grupo piridinilo opcionalmente sustituido,

en donde el grupo piridinilo opcionalmente sustituido como un sustituyente de un residuo alquilo para uno de $R^1$ y $R^2$ es lo más preferido.

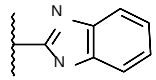
Más preferiblemente se selecciona un grupo piridinilo sustituido con

halógeno tal como en particular un grupo piridinilo sustituido con un sustituyente flúor, tal como en particular un grupo de acuerdo con la fórmula




.

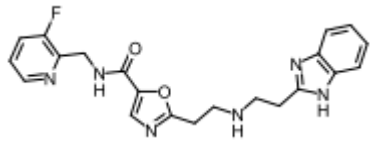
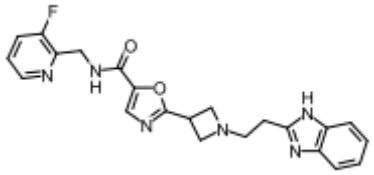
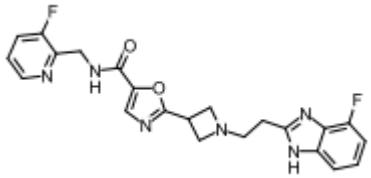
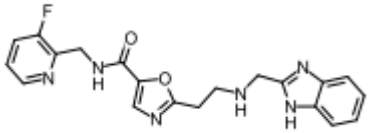
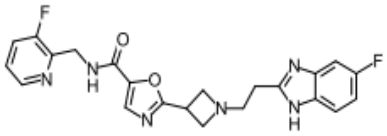
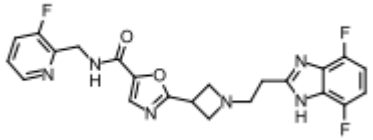
Se prefiere adicionalmente, muy en particular, que, en las realizaciones tal como se ha definido en lo que antecede Ar tenga el significado de un heteroarilo bicíclico, tal como en particular benzoimidazol, particularmente benzoimidazol-2-ilo de acuerdo con la fórmula

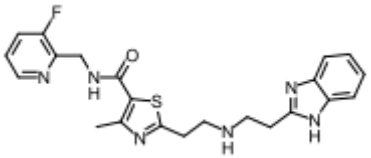
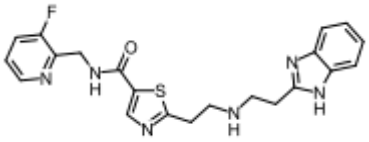
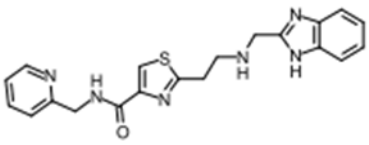
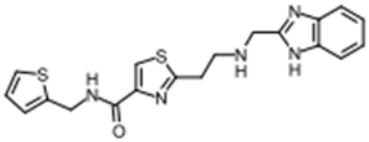
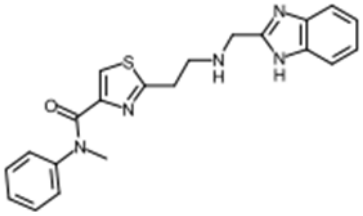


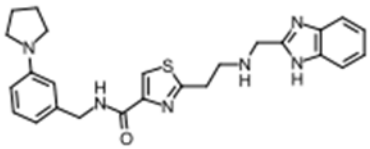
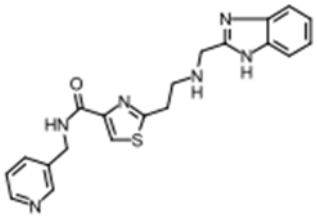
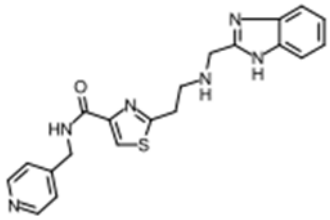
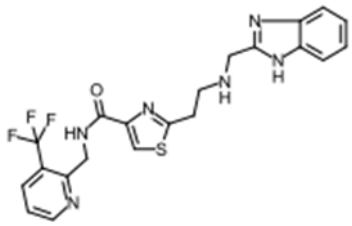
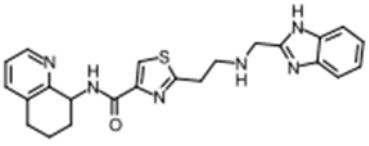

.

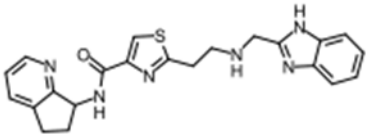
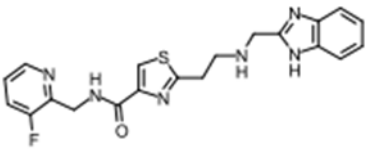
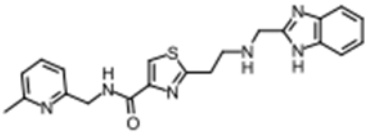
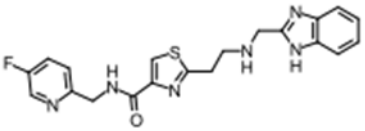
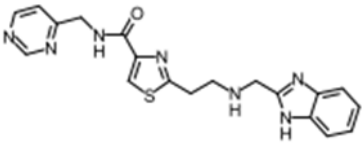
Se prefiere adicionalmente, muy en particular, que en el presente documento cada uno de $A^1$ y de $A^2$ sea alcanodiílo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido en lo que antecede, tal como muy preferiblemente con $A^1$ y $A^2$ siendo idénticos y metileno, o $A^1$ y $A^2$ siendo idénticos y etano-1,2-diílo, o $A^1$ siendo metileno y $A^2$ siendo etano-1,2-diílo, o $A^1$ siendo etano-1,2-diílo y $A^2$ siendo metileno, más preferiblemente con $A^1$ y $A^2$ siendo idénticos y etano-1,2-diílo, o con $A^1$ siendo etano-1,2-diílo y $A^2$ siendo metileno, o en donde $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, y $A^2$ es etano-1,2-diílo.

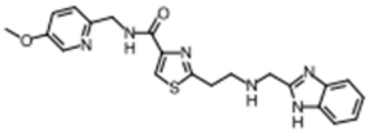
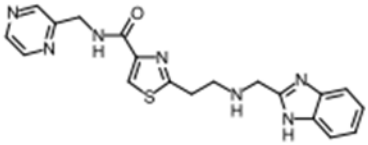
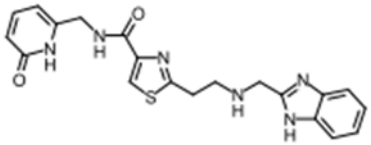
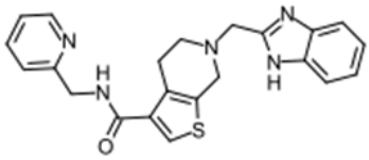
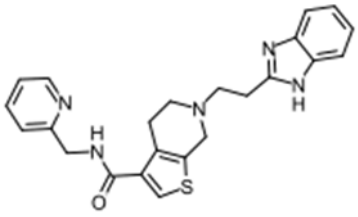
De forma particularmente preferible, los compuestos de acuerdo con la presente invención se seleccionan de entre los compuestos:

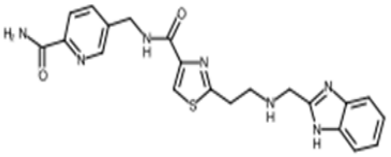
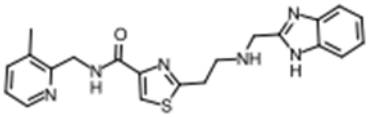
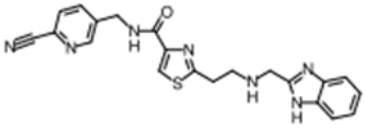
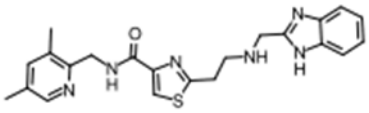
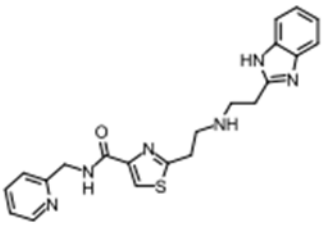
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |

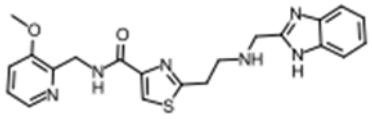
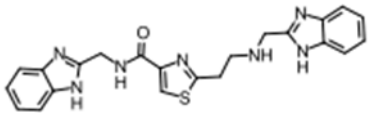
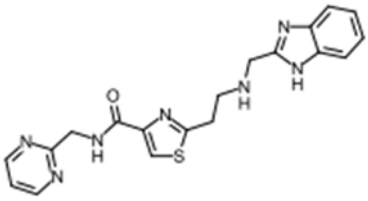
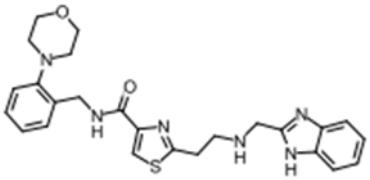
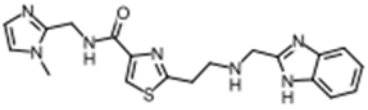
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 7 |  |
| 8 |  |
| 12 |  |
| 16 |  |
| 19 |  |

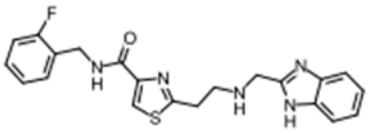
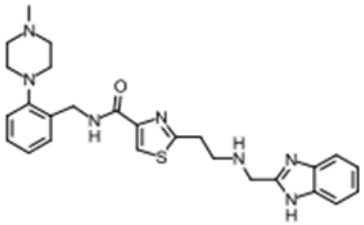
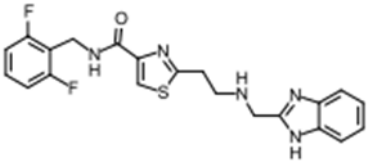
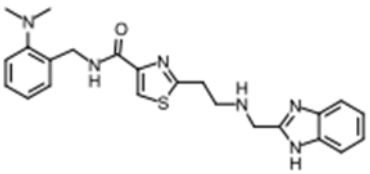
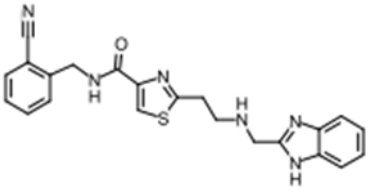
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 21 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |
| 38 |  |

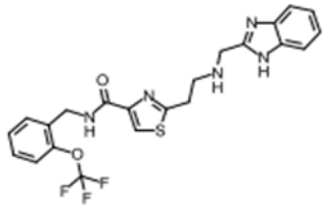
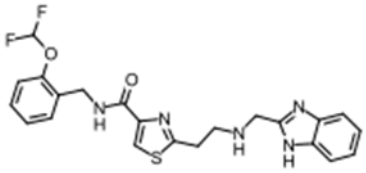
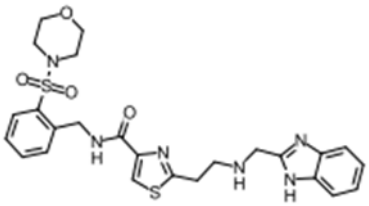
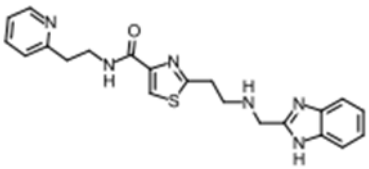
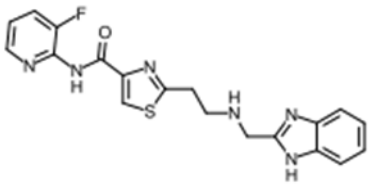
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 39 |  |
| 40 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 44 |  |

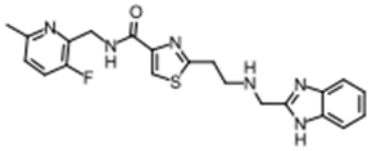
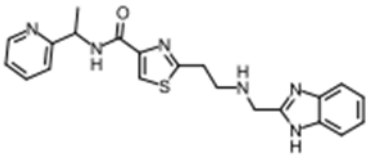
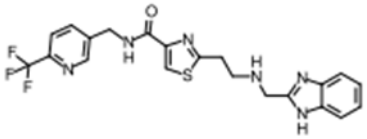
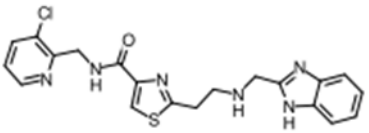
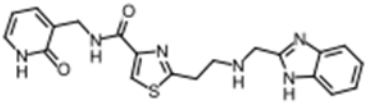
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |

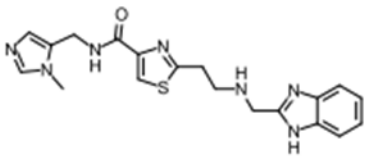
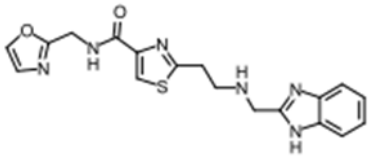
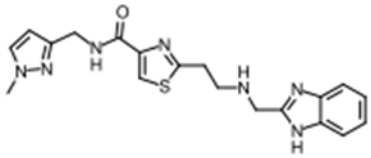
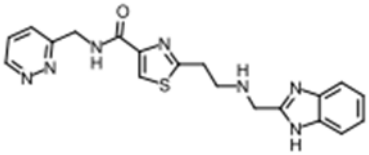
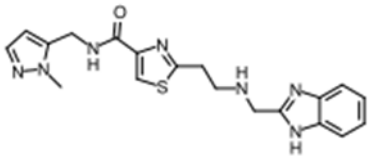
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 54 |  |
| 55 |  |
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |

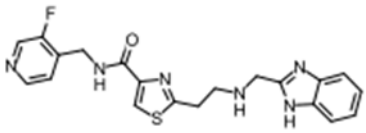
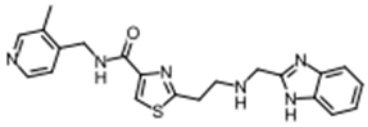
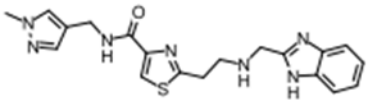
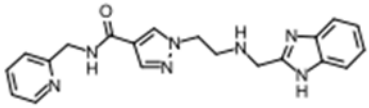
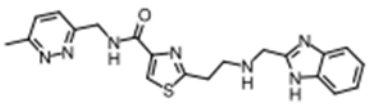
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 59 |  |
| 60 |  |
| 61 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |

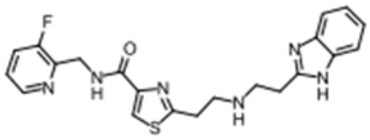
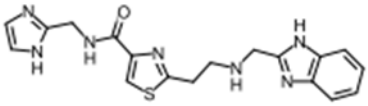
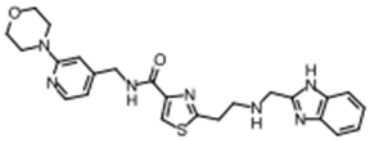
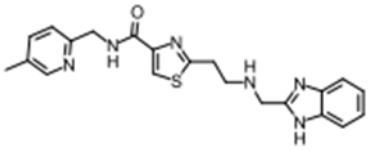
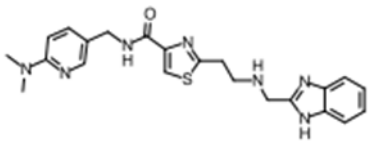
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 65 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |

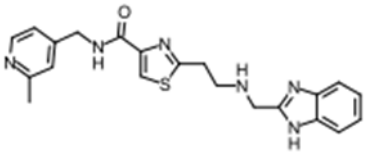
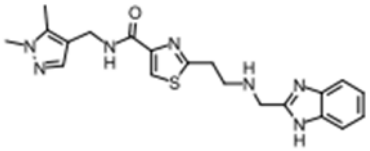
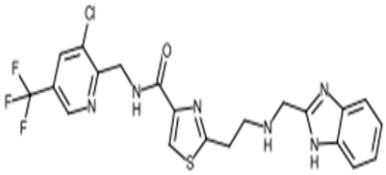
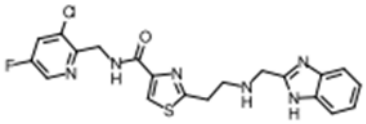
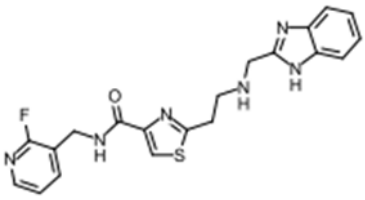
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 72 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |

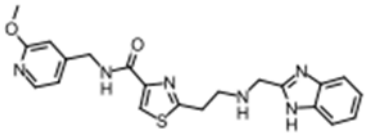
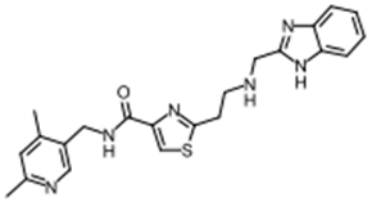
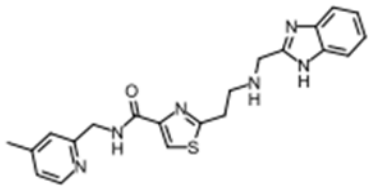
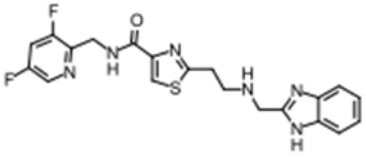
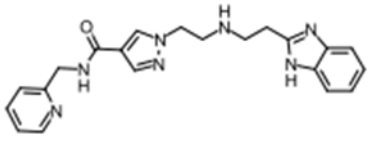
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |

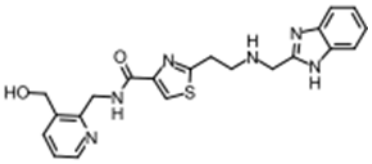
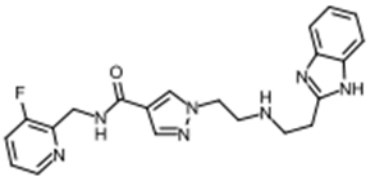
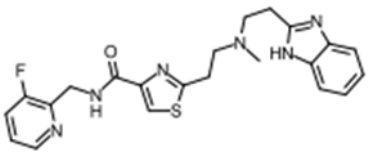
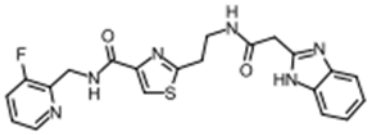
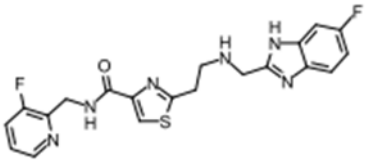
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |

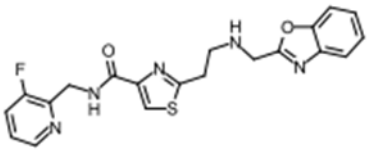
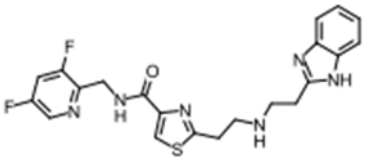
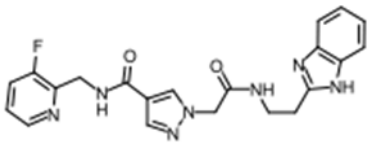
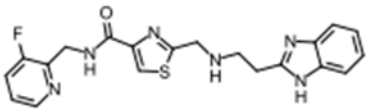
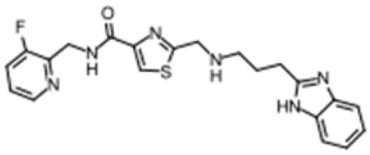
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |
| 93 |  |

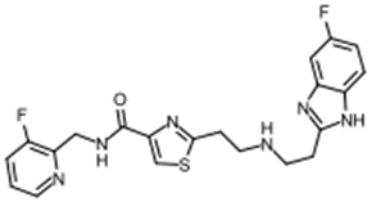
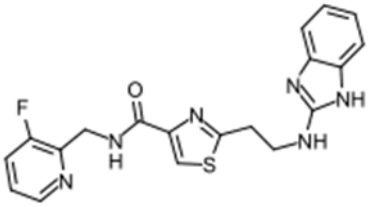
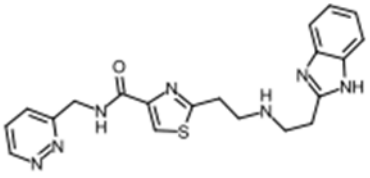
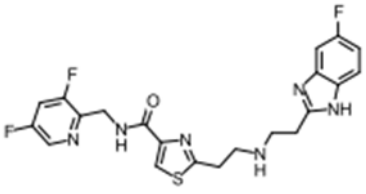
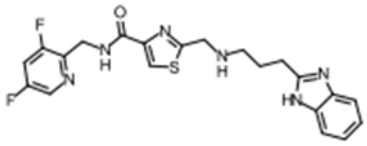
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 94 |  |
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |

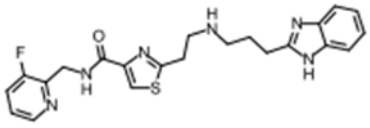
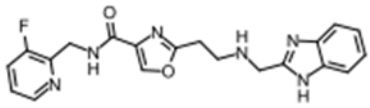
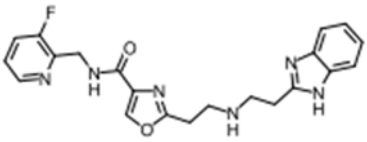
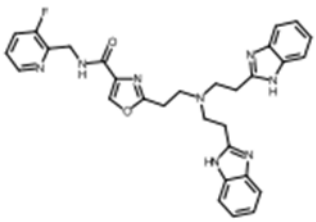
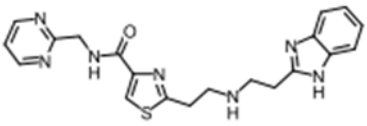
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |

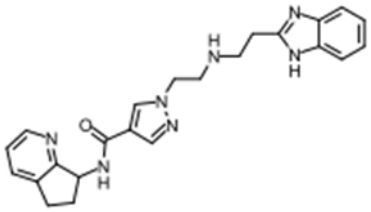
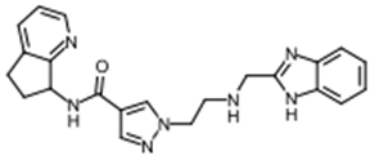
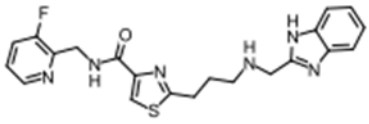
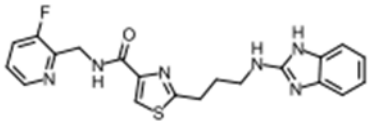
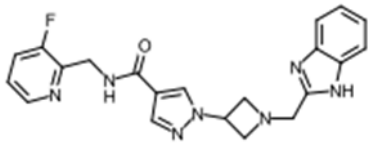
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 104 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |

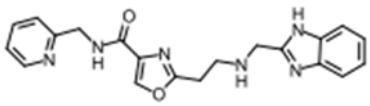
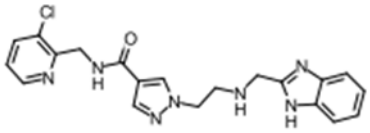
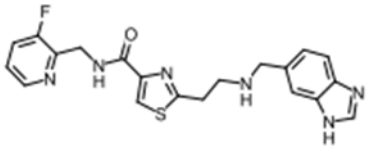
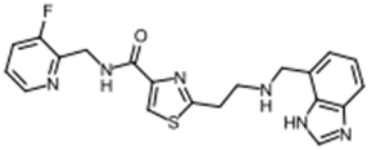
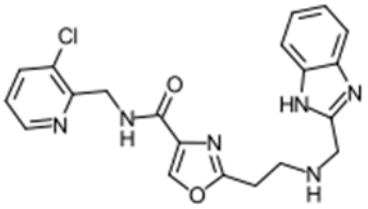
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |
| 114 |  |

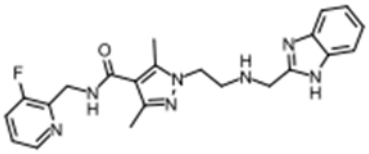
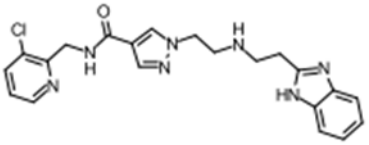
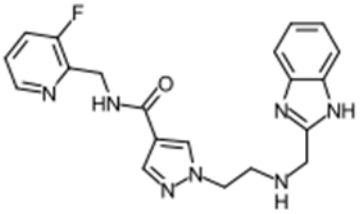
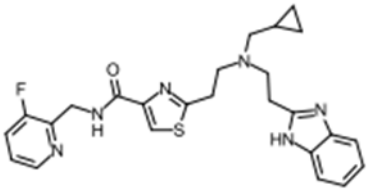
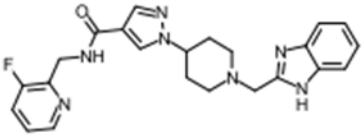
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |

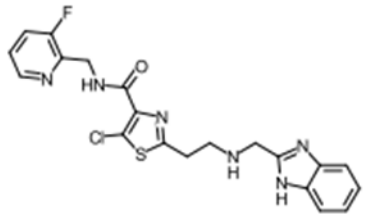
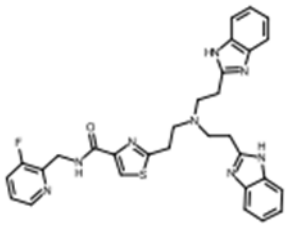
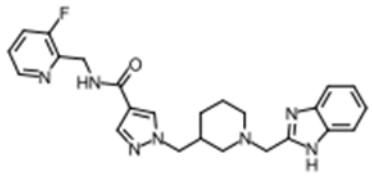
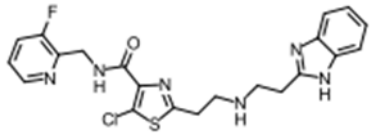
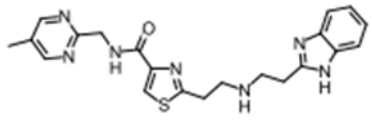
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |

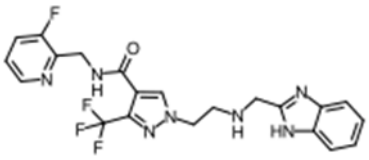
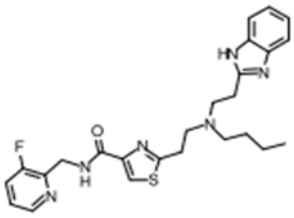
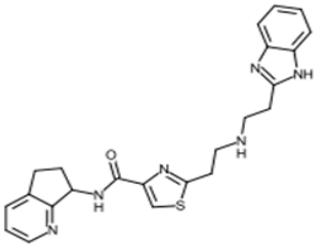
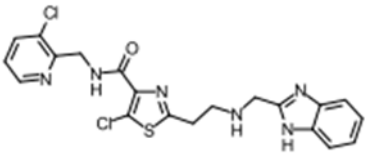
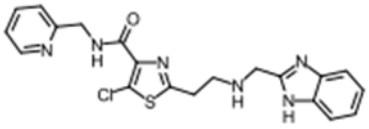
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 125 |  |
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

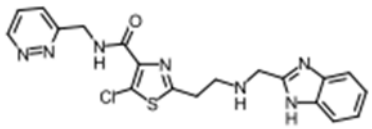
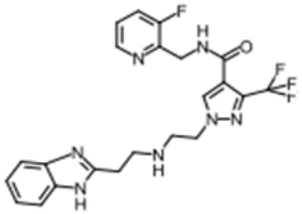
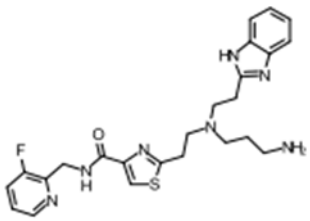
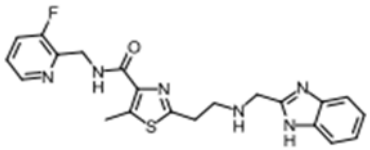
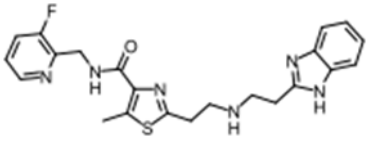
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 131 |  |
| 132 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |

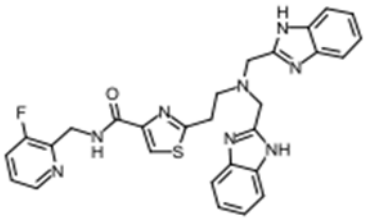
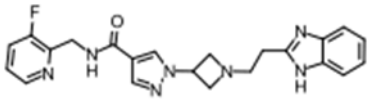
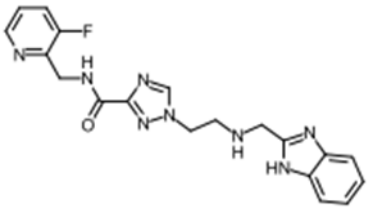
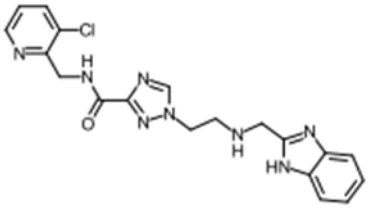
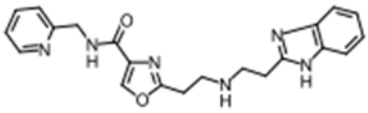
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |

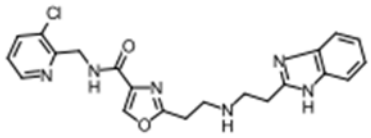
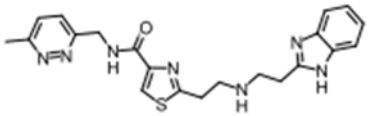
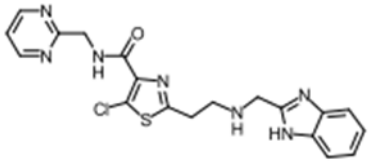
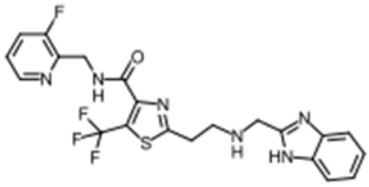
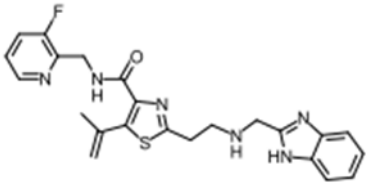
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 142 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 148 |  |
| 150 |  |

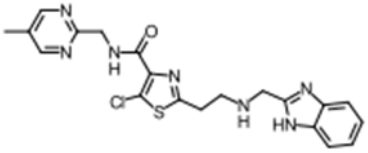
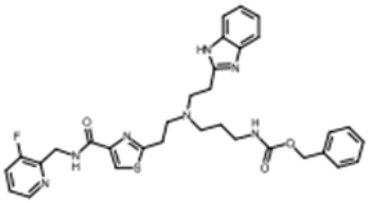
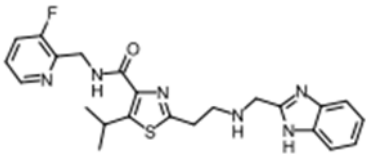
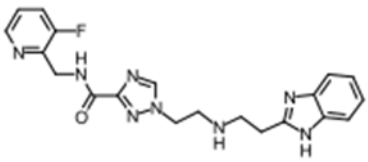
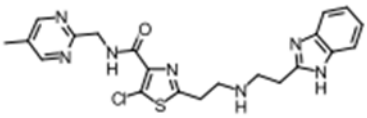
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |

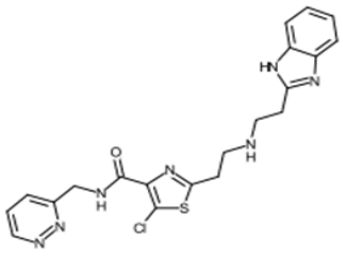
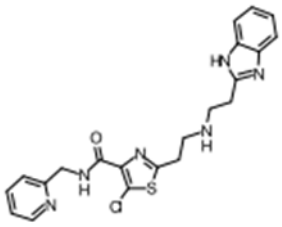
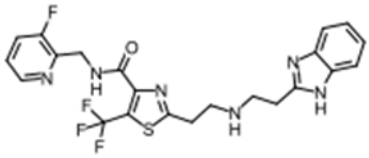
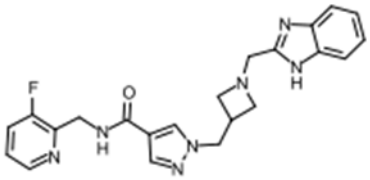
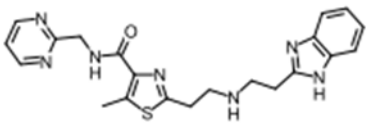
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |

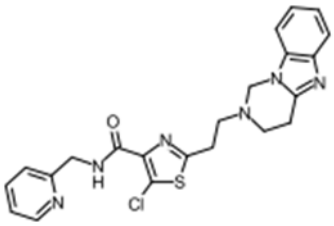
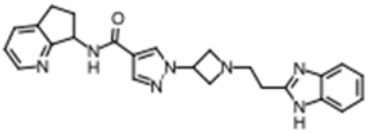
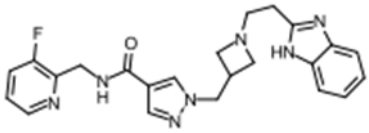
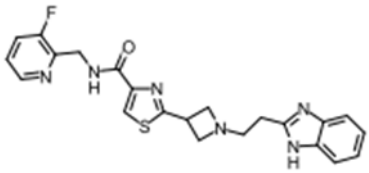
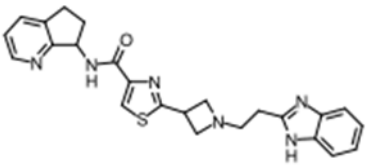
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |

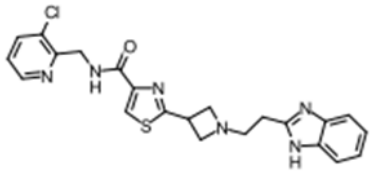
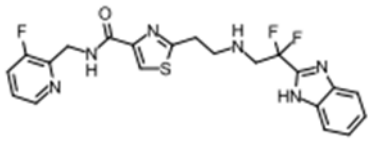
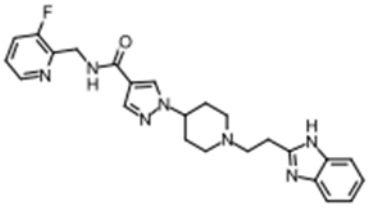
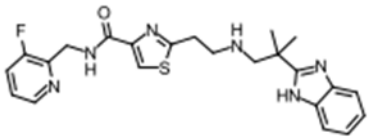
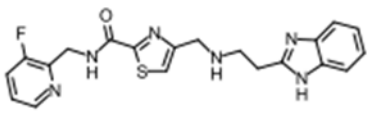
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 166 |  |
| 167 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |

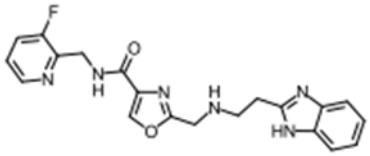
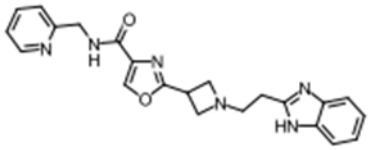
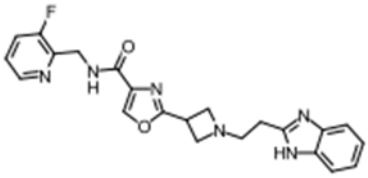
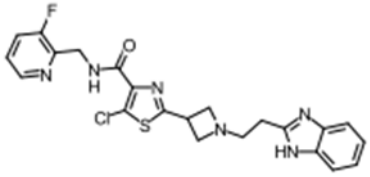
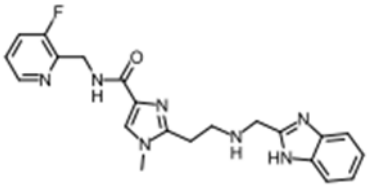
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 173 |  |
| 174 |  |
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |

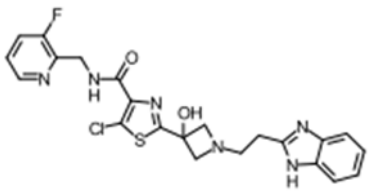
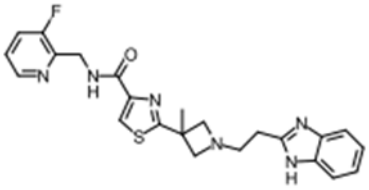
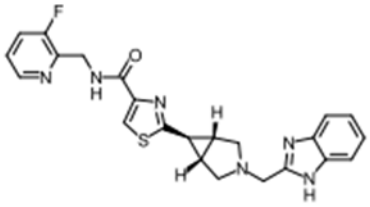
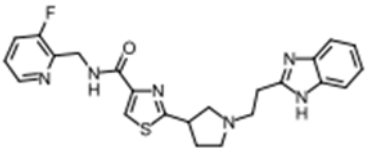
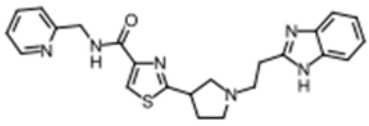
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 178 |  |
| 179 |  |
| 180 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |

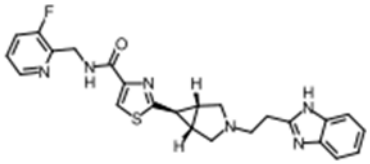
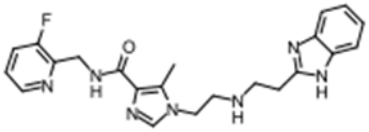
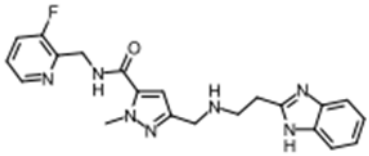
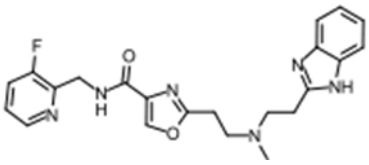
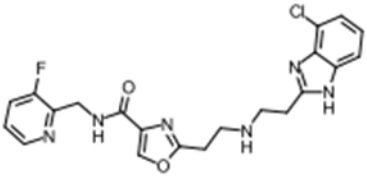
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 183 |  |
| 184 |  |
| 186 |  |
| 187 |  |
| 188 |  |

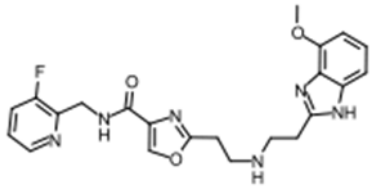
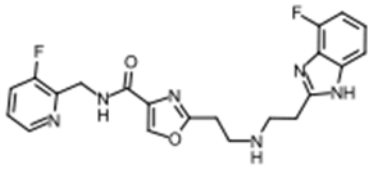
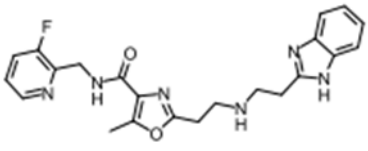
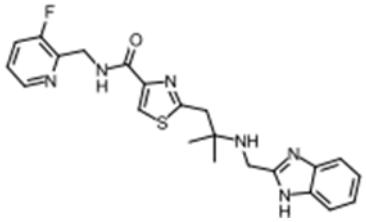
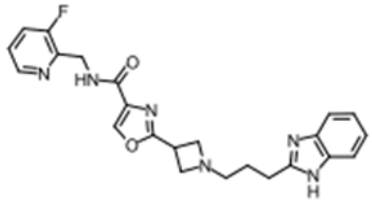
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 189 |  |
| 191 |  |
| 192 |  |
| 193 |  |
| 194 |  |

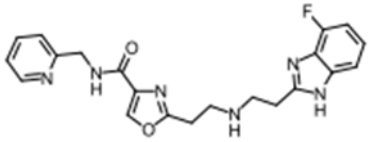
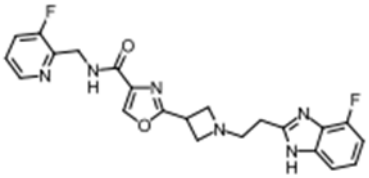
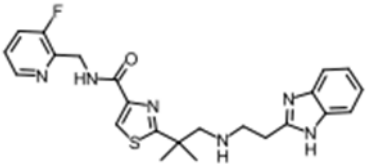
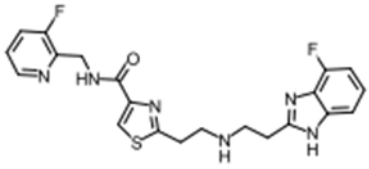
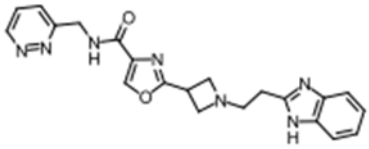
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 195 |  |
| 196 |  |
| 198 |  |
| 199 |  |
| 205 |  |

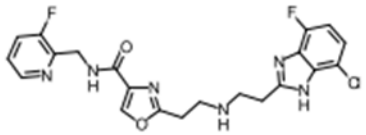
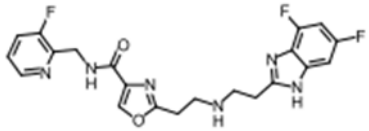
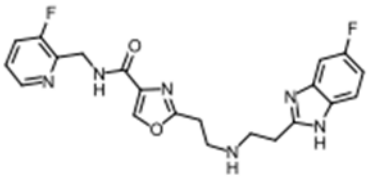
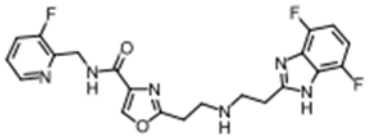
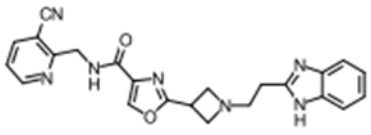
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 206 |  |
| 207 |  |
| 208 |  |
| 209 |  |
| 210 |  |

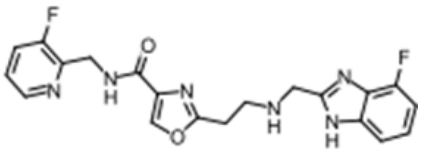
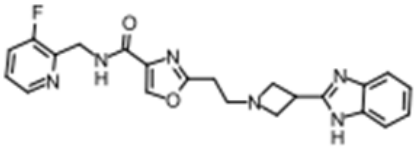
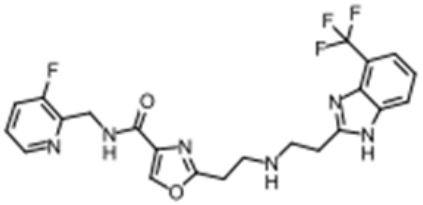
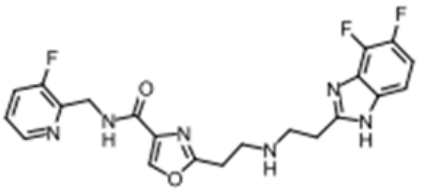
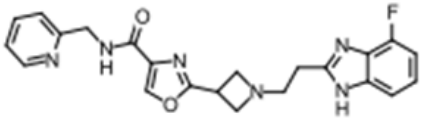
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |

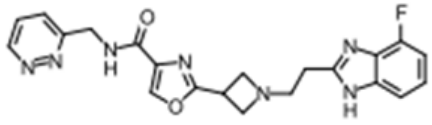
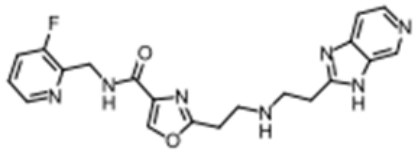
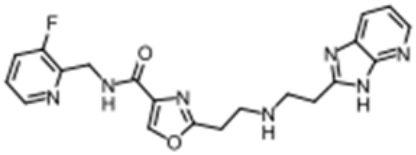
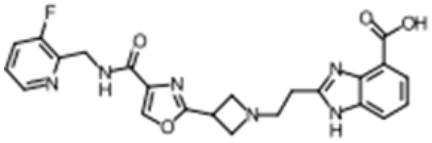
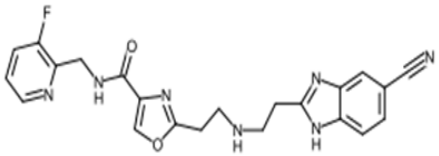
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |
| 223 |  |
| 226 |  |

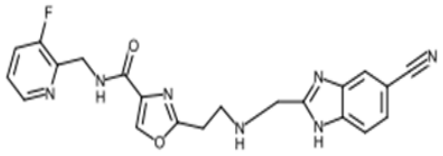
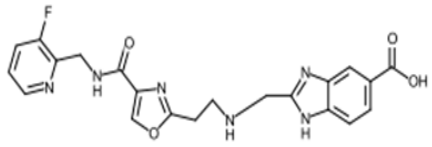
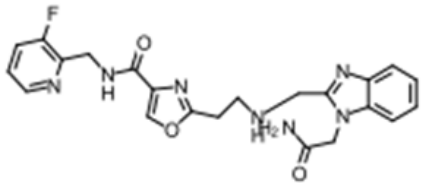
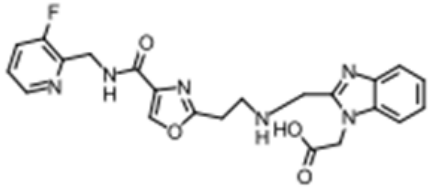
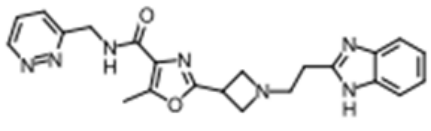
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 227 |  |
| 228 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 233 |  |

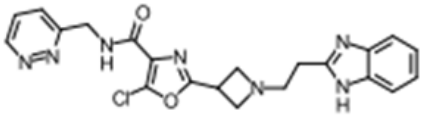
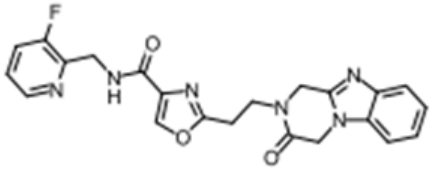
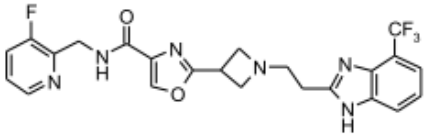
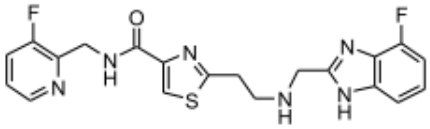
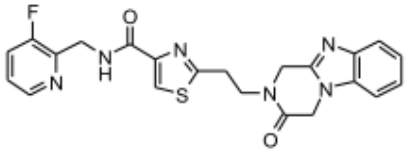
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 236 |  |
| 239 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |
| 244 |  |

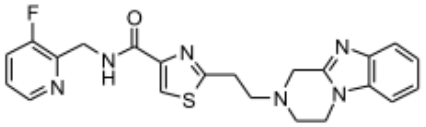
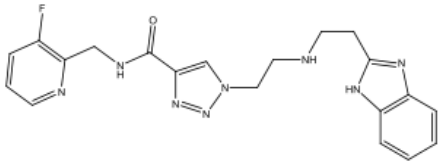
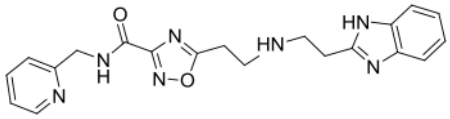
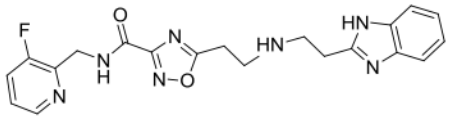
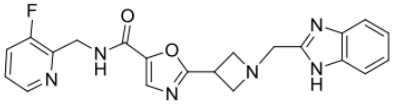
| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 247 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |
| 252 |  |

| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 253 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |

| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 261 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 264 |  |
| 265 |  |

| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 266 |  |
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |

| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 271 |  |
| 272 |  |
| 273 |  |
| 274 |  |
| 275 |  |

| N.º de ej.. | Estructura |
|---|---|
| 276 |  |
| 277 |  |
| 278 |  |
| 279 |  |
| 280 |  |

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefieren más los compuestos de acuerdo con la fórmula (A-II), en donde Cycl es un heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado, tales como los Ejemplos con n.º:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 76, 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, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 y 280.

Se prefieren más los compuestos de acuerdo con la fórmula (A-II), en donde Cycl es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado, tales como los Ejemplos con n.º:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173,

174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 y 280.

Se prefieren más los compuestos de acuerdo con la fórmula (A-II), en donde Cycl es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado, tales como los Ejemplos con n.º:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 y 280.

Se prefieren más los compuestos de acuerdo con la fórmula (A-II), en donde Cycl es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado y que tiene un anillo heterocíclico de 5 miembros de acuerdo con (A-6-b) formando un anillo de oxazolilo, tales como los Ejemplos con n.º:

126, 127, 128, 137, 141, 171, 173, 206, 207, 208, 223, 226, 227, 228, 230, 233, 236, 239, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273;

y/o que tiene un anillo heterocíclico de 5 miembros de acuerdo con (A-6-c) formando un anillo de tiazolilo tales como los Ejemplos con n.º:

12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 176, 177, 179, 180, 184, 186, 189, 193, 194, 195, 196, 199, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 231, 242, 243, 274, 275, 276;

y/o que tiene un anillo heterocíclico de 5 miembros de acuerdo con (A-6-g) y/o (A-6-h) formando un anillo de isooxazolilo o uno de isotiazolilo tales como los Ejemplos con n.º:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 280;

y/o que tiene un anillo heterocíclico de 5 miembros de acuerdo con (A-6-e) y/o (A-6-f) formando un anillo de triazolilo tales como los Ejemplos con n.º:

169, 170, 181, 277.

Además, se prefieren compuestos con uno de $R^1$ / $R^2$ siendo un grupo piridinilo sustituido con flúor, tales como los Ejemplos con n.º:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 40, 94, 112, 113, 114, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 169, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 193, 196, 199, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 218, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279 y 280.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, sales con aniones adecuados, tales como carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos,

tartratos, metano sulfonatos, hidroxietano sulfonatos, glicinatos, maleatos, propionatos, fumaratos, tolueno sulfonatos, benceno sulfonatos, trifluoroacetatos, naftalenodisulfonatos-1,5, salicilatos, benzoatos, lactatos, sales de ácido málico, sales de ácido-2 3-hidroxi-2-naftoico, citratos y acetatos.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen además, por ejemplo, sales con bases farmacéuticamente aceptables adecuadas, tales como, por ejemplo, sales con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$ etc., compuestos de amina tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, 2-amino-2-metil-propanol-(1), 2-amino-2-metil-propanodiol-(1,3), 2-amino-2-hidroxil-metil-propanodiol-(1,3) (TRIS), etc.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros) en presencia de átomos de carbono asimétricos. La invención incluye por lo tanto el uso de los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Las formas enantioméricas puras pueden obtenerse opcionalmente mediante procesos convencionales de resolución óptica, tales como mediante cristalización fraccionada de diastereómeros de las mismas por reacción con compuestos ópticamente activos. Puesto que los compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer en formas tautoméricas, la presente invención cubre el uso de todas las formas tautoméricas.

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la invención pueden estar presentes como mezclas de diversas formas isoméricas posibles, en

particular de estereoisómeros tales como, por ejemplo, isómeros E y Z, syn y anti, así como isómeros ópticos. Se reivindican los isómeros E y también los isómeros Z así como los isómeros ópticos y cualesquiera mezclas de estos isómeros.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden estar presentes en una forma amorfa, cristalina o parcialmente cristalina o también pueden existir como hidratos.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (A-I) y sus realizaciones adicionales, tal como se ha definido en lo que antecede, se ha descubierto sorprendentemente que actúan como inhibidores de ferroportina y son por lo tanto adecuados para el uso como un medicamento, tal como en particular para el uso como inhibidores de ferroportina.

Como ya se explicó anteriormente, la ferroportina es la proteína de transporte de hierro, que es responsable de la captación del hierro liberado a través del intestino y su transferencia a la circulación sanguínea, transportando de ese modo el hierro hasta los tejidos y órganos apropiados. La inactivación o inhibición de la ferroportina deshabilita la exportación del hierro, reduciendo de ese modo la absorción de hierro en el intestino. La inhibición de ferroportina en el sentido de la presente invención incluye por lo tanto la inhibición del transporte de hierro desde las células hasta la circulación sanguínea y la inhibición de la absorción de hierro en el intestino. A este respecto, la inhibición del transporte de hierro y/o el reflujo de hierro puede efectuarse por diferentes modos de mecanismo, comprendiendo por ejemplo inhibición de la actividad de transporte de hierro de la ferroportina y por lo tanto inhibición del reflujo de hierro, desencadenando la internalización, degradación y/o reducción de

ferroportina, administrando agonistas de hepcidina, es decir compuestos que compiten con hepcidina o por compuestos que inhiben la unión de hepcidina a ferroportina.

La inhibición de ferroportina puede determinarse midiendo la inhibición de la actividad de transporte de hierro mediado por ferroportina en un ensayo de respuesta a hierro (ensayo BLAzer), tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo. Además, la inhibición de ferroportina puede determinarse midiendo la internalización y/o degradación de ferroportina en el ensayo de internalización y degradación de ferroportina (FACS) o examinando la ubiquitinización y degradación de ferroportina, en cada caso tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo. Además, la inhibición de ferroportina puede determinarse midiendo la actividad como agonista de hepcidina, por ejemplo determinando la capacidad de unión de hepcidina a ferroportina en el ensayo de internalización de hepcidina (J774), tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo. Además, la inhibición de ferroportina puede determinarse confirmando la inhibición de hepcidina que se une a ferroportina, por ejemplo en el ensayo de unión de ferroportina-hepcidina biofísico (Hep Bind FP), tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo. Además, la inhibición de ferroportina puede determinarse determinando la actividad de un compuesto con respecto a su capacidad de bloquear la exportación de hierro a través de ferroportina, por ejemplo con una prueba para medir la inhibición del eflujo de hierro, tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo.

La inhibición de ferroportina en el sentido de la presente invención puede definirse por lo tanto en particular mostrando una actividad de inhibición de

ferroportina en al menos uno de los métodos de prueba que se han mencionado en lo que antecede, mostrados en particular por:

La inhibición de la actividad de transporte de hierro mediado por ferroportina en un ensayo de respuesta a hierro (ensayo Blazer): valor de $CI_{50}$ [µm] de no más de 100 (≤ 100), preferiblemente no más de 50 (≤ 50), más preferiblemente por debajo de 50 (< 50).

Ensayo de internalización y degradación de ferroportina (FACS): : valor de $CE_{50}$ [µm] de no más de 100 (≤ 100), preferiblemente no más de 50 (≤ 50), más preferiblemente por debajo de 50 (< 50).

Ubiquitinización y degradación de ferroportina: efecto inspeccionado visualmente en inmunotransferencias de tipo Western de “+ comparable con hepcidina”, “+ / - efecto intermedio” y “+ / + / - efecto intermedio más fuerte”, se prefiere un efecto “+” o “+ / + / -”, lo más preferido es un efecto “+”.

Ensayo de internalización de hepcidina (J774): valor de $CI_{50}$ de no más de 100 (≤ 100), preferiblemente no más de 50 (≤ 50), más preferiblemente por debajo de 50 (< 50).

Ensayo de unión de ferroportina-hepcidina biofísico: : valor de $CI_{50}$ de no más de 100 (≤ 100), preferiblemente no más de 50 (≤ 50), más preferiblemente por debajo de 50 (< 50).

Inhibición del eflujo de hierro: valor de $CI_{50}$ de no más de 100 (≤ 100), preferiblemente no más de 50 (≤ 50), más preferiblemente por debajo de 50 (< 50).

La inhibición de ferroportina puede determinarse además en modelos *in vivo*, tal como se describe en más detalle en los Ejemplos en lo sucesivo. Los modelos *in vivo* adecuados pueden comprender, por ejemplo, el examen de

hipoferremia en ratones no tratados previamente a través de la medición de la reducción del hierro en suero; el examen de la prevención de la absorción de hierro en ratas anémicas a través de la medición de la inhibición de hierro en suero; el examen de la corrección de hiperferremia en ratones deficientes en beta2-microglobulina a través de la medición de la reducción de hierro en suero; el examen de la prevención de sobrecarga de hierro en ratones deficientes en beta2-microglobulina a través de la medición del hierro total en bazo o hígado; el examen de la mejora de la anemia, eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro en un modelo de ratón de β-talasemia intermedia.

La actividad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ferroportina puede determinarse en particular mediante los métodos tal como se describe en los Ejemplos en lo sucesivo.

Como ya se explicó anteriormente además, la inhibición de ferroportina puede efectuarse por ejemplo mediante hepcidina, que es por lo tanto un factor de regulación esencial de la absorción de hierro, inhibiendo la ferroportina y bloqueando así el transporte de hierro desde las células hasta la circulación sanguínea y la absorción de hierro. Se ha descubierto además sorprendentemente que varios de los compuestos tal como se definen en el presente documento actúan como miméticos de hepcidina o agonistas de hepcidina, que también se incluye por la inhibición de ferroportina en el sentido de la presente invención.

Por consiguiente, los compuestos tal como se definen en la presente invención también son adecuados para su uso en la inhibición del transporte de hierro desde las células hasta la circulación sanguínea y la inhibición de la absorción de hierro en el intestino, así como para el uso como miméticos de

hepcidina o agonistas de hepcidina.

Debido a la actividad de los compuestos tal como se definen en el presente documento como inhibidores de ferroportina, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados además para el uso en la inhibición del transporte de hierro mediado por ferroportina y de ese modo para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que conducen a niveles de hierro aumentados, de enfermedades relacionadas con o provocadas por niveles de hierro aumentados, absorción de hierro aumentada o sobrecarga de hierro, tal como en particular de sobrecarga de hierro tisular, de enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz, o de enfermedades provocadas por niveles reducidos de hepcidina. Además, los compuestos de la presente invención son adecuados para el uso en una terapia adyuvante limitando la cantidad de hierro disponible en microorganismos patógenos, tales como la bacteria Vibrio vulnificus, previniendo o tratando de ese modo infecciones provocadas por dichos microorganismos patógenos.

A este respecto, enfermedades que están asociadas con, que están relacionadas con, que están provocadas por o que conducen a niveles de hierro aumentados, absorción de hierro aumentada, sobrecarga de hierro (por ejemplo, sobrecarga de hierro tisular) o eritropoyesis ineficaz comprenden talasemia, hemoglobinopatía, tal como enfermedad de hemoglobina E (HbE), enfermedad de hemoglobina H (HbH), hemocromatosis, anemia hemolítica, tal como anemia de células falciformes (enfermedad de células falciformes) y anemia diseritropoyética congénita.

Enfermedades que están asociadas con, que están relacionadas con, que

están provocadas por o que conducen a niveles de hierro aumentados, absorción de hierro aumentada, sobrecarga de hierro (por ejemplo, sobrecarga de hierro tisular) comprenden además enfermedades neurodegenerativas, tales como por ejemplo enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, en donde se considera que los compuestos son efectivos limitando la deposición o el aumento de hierro en tejido o células.

Los compuestos de la presente invención son adecuados además para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de formación de radicales, especies de oxígeno reactivas (ROS) y estrés oxidativo provocado por hierro en exceso o sobrecarga de hierro así como en la profilaxis y/o el tratamiento de daño cardiaco, hepático y endocrino provocado por hierro en exceso o sobrecarga de hierro y además en la profilaxis y/o el tratamiento de inflamación desencadenada por hierro en exceso o sobrecarga de hierro.

Las enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz comprenden en particular síndromes mielodisplásicos (MDS, mielodisplasia) y policitemia vera así como anemia diseritropoyética congénita.

Las enfermedades, trastornos y/o estados patológicos adicionales comprenden sobrecarga de hierro provocada por mutaciones en genes implicados en la detección de las reservas de hierro sistémicas, tales como hepcidina (Hamp1), proteína de hemocromatosis (HFE), hemojuvelina (HJV) y receptor de transferrina 2 (TFR2), tales como en particular enfermedades relacionadas con mutaciones de los genes HFE y HJV, enfermedades asociadas con hemólisis crónica, enfermedades de células falciformes, trastornos de membrana de glóbulos rojos, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD), porfiria eritropoyética, ataxia de

Friedrich, así como subgrupos de sobrecarga de hierro tales como sobrecarga de hierro transfusional, intoxicación por hierro, hemosiderosis pulmonar, osteopenia, resistencia a insulina, sobrecarga de hierro en africanos, enfermedad de Hallervorden Spatz, hiperferritinemia, deficiencia de ceruloplasmina, hemocromatosis neonatal y trastornos de glóbulos rojos que comprenden talasemia, incluyendo alfa talasemia, beta talasemia y delta talasemia, talasemia intermedia, enfermedad de células falciformes y síndrome mielodisplásico.

Las enfermedades y/o trastornos y/o estados patológicos adicionales asociados con niveles de hierro elevados incluyen, pero sin limitación, enfermedades con nivel de hierro elevado, comprendiendo ataxia, ataxia de Friedrich, degeneración macular relacionada con la edad, cataratas relacionada con la edad, enfermedades retinianas relacionadas con la edad y enfermedad neurodegenerativa, tales como neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa, síndrome de piernas inquietas y enfermedad de Huntington.

Los compuestos de la presente invención pueden ser adecuados además para el uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades provocadas por una falta de hepcidina.

En vista de esto, un objeto adicional de la presente invención se refiere a un medicamento que contiene uno o más de los compuestos tal como se ha definido en lo que antecede, tal como en particular un medicamento para la profilaxis y el tratamiento en cualquiera de las indicaciones, estados, trastornos o enfermedades tal como se ha definido en lo que antecede.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden uno o más de los compuestos

de acuerdo con la invención tal como se ha definido en lo que antecede así como opcionalmente uno o más vehículos farmacológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares y/o disolventes. Un objeto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención tal como se ha definido en lo que antecede así como opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente efectivos adicionales. Dichas composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo hasta el 99 % en peso o hasta el 90 % en peso o hasta el 80 % en peso o hasta el 70 % en peso de los compuestos de la invención, estando formado el resto en cada caso por vehículos farmacológicamente aceptables y/o auxiliares y/o disolventes y/o, de forma opcional, compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

A este respecto, los vehículos farmacéuticamente aceptables, sustancias auxiliares o disolventes son vehículos farmacéuticos comunes, sustancias auxiliares o disolventes, incluyendo diversos vehículos orgánicos o inorgánicos y/o materiales auxiliares tal como se usan habitualmente para fines farmacéuticos, en particular para formulaciones de medicamento sólidas. Los ejemplos incluyen excipientes, tales como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio; agentes de unión, tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropil pirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón; agentes disgregantes, tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropil almidón, glicol sódico de almidón, bicarbonato sódico, fosfato de calcio, citrato de calcio; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio; aromatizantes,

tales como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo naranja; agentes conservantes, tales como benzoato de sodio, bisulfito sódico, parabeno (por ejemplo metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno); estabilizantes, tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, tales como, por ejemplo, ácido dietilenotriaminapentaacético (DTPA); agentes de suspensión, tales como metilcelulosa, polivinil pirrolidona, estearato de aluminio; agentes de dispersión; agentes de dilución, tales como agua, disolventes orgánicos; ceras, grasas y aceites, tales como cera de abejas, manteca de cacao; polietilenglicol; petrolato blanco; etc.

Las formulaciones de medicamento líquidas, tales como soluciones, suspensiones y geles contienen habitualmente un vehículo líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, las formulaciones líquidas de este tipo también pueden contener agentes de ajuste de pH, emulsionantes o agentes de dispersión, agentes de tamponamiento, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes de gelatinización (por ejemplo metilcelulosa), colorantes y/o agentes aromatizantes, por ejemplo tal como se ha definido en lo que antecede. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición puede ajustarse usando cloruro sódico y otros agentes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol y otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas puede ajustarse por medio de un agente espesante farmacéuticamente aceptable, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados

incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente seleccionado.

Los agentes conservantes farmacéuticamente aceptables pueden usarse con el fin de aumentar la vida en almacenamiento de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, incluso a pesar de que también pueda usarse una pluralidad de agentes conservantes incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol y cloruro de benzalconio.

Las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente son adecuadas, por ejemplo, para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se proporcionan, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos de película, comprimidos de capa, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como un emplasto), formulaciones de depósito, grageas, supositorios, geles, pomadas, jarabe, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas de recubrimiento entérico, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizaciones de inhalación, epipásticos, gotas, gotas para la nariz, pulverizaciones nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a medicamentos o preparaciones combinadas que contienen uno o más de los compuestos tal

como se ha definido en lo que antecede y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, tal como en particular un compuesto para la profilaxis y el tratamiento de sobrecarga de hierro y los síntomas asociados, preferiblemente un compuesto quelante de hierro, o un compuesto para la profilaxis y el tratamiento de cualquiera de los estados, trastornos o enfermedades tal como se ha definido en lo que antecede, tal como en particular un compuesto farmacéuticamente activo para la profilaxis y el tratamiento de talasemia, hemocromatosis, enfermedades neurodegenerativas (tal como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson) y los síntomas asociados.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos tal como se ha definido en lo que antecede *per se*, en una terapia de combinación (combinaciones de dosis fija o dosis libre para su uso secuencial) con uno o dos principios activos distintos (fármacos). La terapia de combinación de este tipo comprende la administración conjunta de los compuestos de la presente invención con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional (fármaco). La terapia de combinación en una terapia de combinación de dosis fija comprende la administración conjunta de los compuestos de la presente invención con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en una formulación de dosis fija. La terapia de combinación en una terapia de combinación de dosis libre comprende la administración conjunta de los compuestos de la presente invención y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en dosis libres de los compuestos respectivos, o bien mediante la administración simultánea de los compuestos individuales o mediante uso secuencial de los compuestos

individuales distribuidos a lo largo de un periodo de tiempo. El al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional (fármaco) comprende en particular fármacos para reducir la sobrecarga de hierro (por ejemplo, Tmprss6-ASO) o quelantes de hierro, en particular curcumina, SSP-004184, deferitrina, deferasirox, deferoxamina y/o deferiprona, o antioxidantes tales como n-acetil cisteína, anti-diabéticos tales como agonistas de receptor de GLP-1, antibióticos tales como vancomicina (Van) o tobramicina, fármacos para el tratamiento de la malaria, agentes anticancerígenos, fármacos antifúngicos, fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson (por ejemplo, agonistas de dopamina tales como Levodopa), fármacos anti-virales tales como interferón-α o ribavirina, o inmunosupresores (derivados de ciclosporina A o ciclosporina A), suplementos de hierro, suplementos de vitamina, estimuladores de la producción de glóbulos rojos, agentes biológicos anti-inflamatorios, anti-trombolíticos, estatinas, vasopresores y compuestos inotrópicos.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de las combinaciones anteriores para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por una falta de hepcidina o trastornos del metabolismo del hierro, tal como particularmente estados de sobrecarga de hierro tales como en particular talasemia y hemocromatosis y otros trastornos tal como se describe en la presente solicitud.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos tal como se define en el presente documento *per se* o las terapias de combinación descritas anteriormente en el presente documento, junto con transfusión de sangre.

Los compuestos, medicamentos y o preparaciones combinadas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, así como por vía intravenosa.

Para este fin, los compuestos de acuerdo con la invención se proporcionan preferiblemente en medicamentos o composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, tales como comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos de película y comprimidos de capa, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, formulaciones de depósito, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, tales como cápsulas de recubrimiento entérico, polvos, formulaciones microcristalinas, epipásticos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección o en forma de una preparación adecuada para inhalación.

En una realización preferida de la invención los compuestos se administran en forma de un comprimido o una cápsula, tal como se ha definido en lo que antecede. Estos pueden estar presentes, por ejemplo, como formas resistentes a ácido o con recubrimientos dependientes de pH.

Los compuestos de la presente invención como la sustancia activa pueden administrarse, por ejemplo, con una dosis unitaria de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de 1 a 4 veces al día. Sin embargo, la dosis puede aumentarse o reducirse dependiendo de la edad, el peso, el estado del paciente, la gravedad de la enfermedad o el tipo de administración.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a compuestos, medicamentos, composiciones y preparaciones combinadas tal

como se ha definido en lo que antecede para la preparación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y el tratamiento de cualquier indicación, estado, trastorno o enfermedad tal como se ha definido en lo que antecede, en particular para administración oral o parenteral.

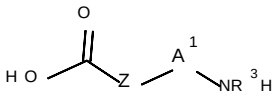
Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un método para la profilaxis y el tratamiento tal como se ha definido en lo que antecede, tal como en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que están asociados con o que conducen a niveles de hierro aumentados y en particular sobrecarga de hierro, enfermedades relacionadas con o provocadas por niveles de hierro aumentados o sobrecarga de hierro, enfermedades de reserva de hierro que están asociadas con o que conducen a niveles de hierro aumentados, y enfermedades que están asociadas con eritropoyesis ineficaz, comprendiendo el método administrar, a un paciente (humano o animal) que lo necesita, un compuesto, un medicamento, una composición o una preparación combinada tal como se ha definido en lo que antecede.

A este respecto, enfermedades que están asociadas con, que están relacionadas con, que están provocadas por o que conducen a niveles de hierro aumentados o sobrecarga de hierro son tal como se han definido en lo que antecede.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos tal como se ha definido en lo que antecede para la preparación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y el tratamiento y de cualquier indicación, estado, trastorno o enfermedad tal como se ha definido en lo que antecede.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula estructural general (A-I) y (I) se pueden obtener básicamente mediante los procesos que se describen en lo sucesivo y tal como se muestra en los procedimientos generales (Esquemas Generales). Por consiguiente, un objeto adicional de la invención es un proceso para la producción de los compuestos de fórmula general (A-I) tal como se describe en el presente documento, que incluye:

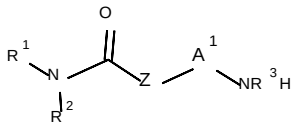
a) hacer reaccionar compuestos de fórmula (a)




(a)

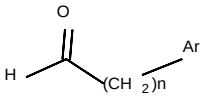
con compuestos de fórmula (b) NH-$R^1R^2$,

para obtener compuestos de fórmula (c)




(c), y

b) hacer reaccionar adicionalmente dichos compuestos (c) con compuestos de fórmula (d)




(d), con n = de 0 a 7, preferiblemente de 0 a 5, preferiblemente de 0 a 1 o 2,

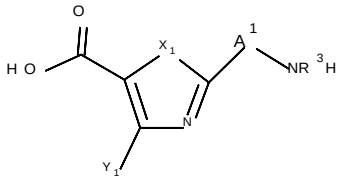
para obtener compuestos de fórmula (A-I);

en donde $R^1$, $R^2$, Z, $A^1$, $R^3$ y Ar tienen el significado tal como se ha definido en lo que antecede. En principio, el orden de las etapas de reacción es opcional. Es posible adicionalmente empezar con la reacción de compuestos (a) con compuestos (d), seguido de reacción con el compuesto (b) para obtener compuestos de fórmula (A-I). Son posibles varias etapas intermedias adicionales y varios compuestos intermedios se obtienen tal como se muestra

en los siguientes Ejemplos en detalle. Varios de los compuestos intermedios también son compuestos novedosos, que estarán cubiertos a partir de la presente invención.

Un objeto adicional de la invención es un proceso para la producción de los compuestos de fórmula general (I) tal como se describe en el presente documento, que incluye:

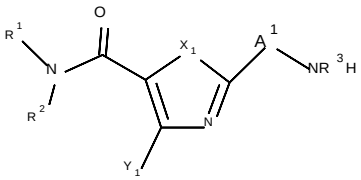
a) hacer reaccionar compuestos de fórmula (a)



(a)

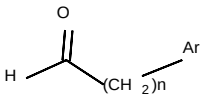
con compuestos de fórmula (b) NH-$R^1R^2$,

para obtener compuestos de fórmula (c)



(c), y

b) hacer reaccionar adicionalmente dichos compuestos (c) con compuestos de fórmula (d)



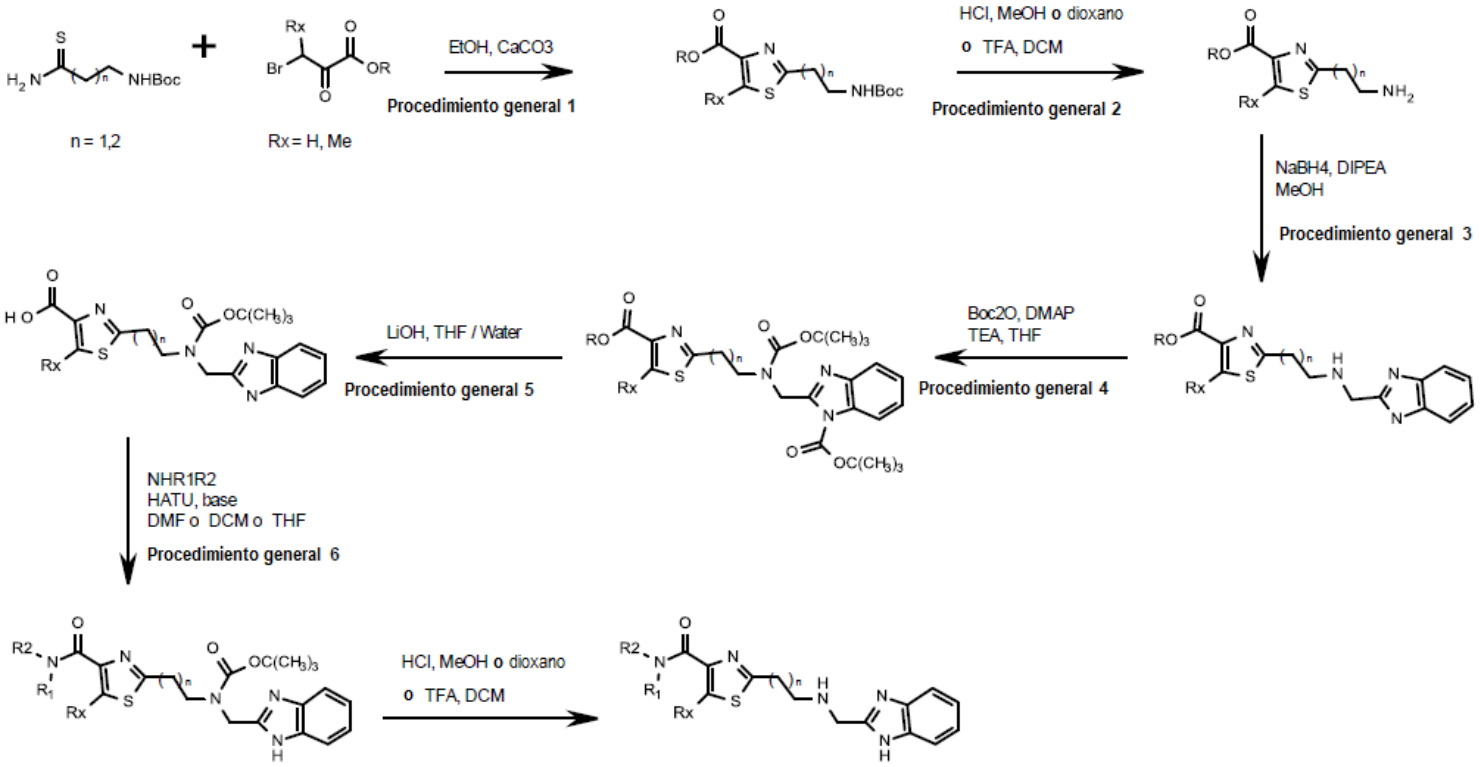
(d), con n = de 0 a 7, preferiblemente de 0 a 5, preferiblemente de 0 a 1 o 2,

para obtener compuestos de fórmula (I);

en donde $X^1$, $Y^1$, $R^1$, $R^2$, Z, $A^1$, $R^3$ y Ar tienen el significado tal como se define en el presente documento. En principio, el orden de las etapas de reacción es opcional. Es posible adicionalmente empezar con la reacción de

compuestos (a) con compuestos (d), seguido de reacción con el compuesto (b) para obtener compuestos de fórmula (I). Son posibles varias etapas intermedias adicionales y varios compuestos intermedios se obtienen tal como se muestra en los siguientes Ejemplos en detalle. Varios de los compuestos intermedios también son compuestos novedosos, que estarán cubiertos a partir de la presente invención.

**Esquema General 1**

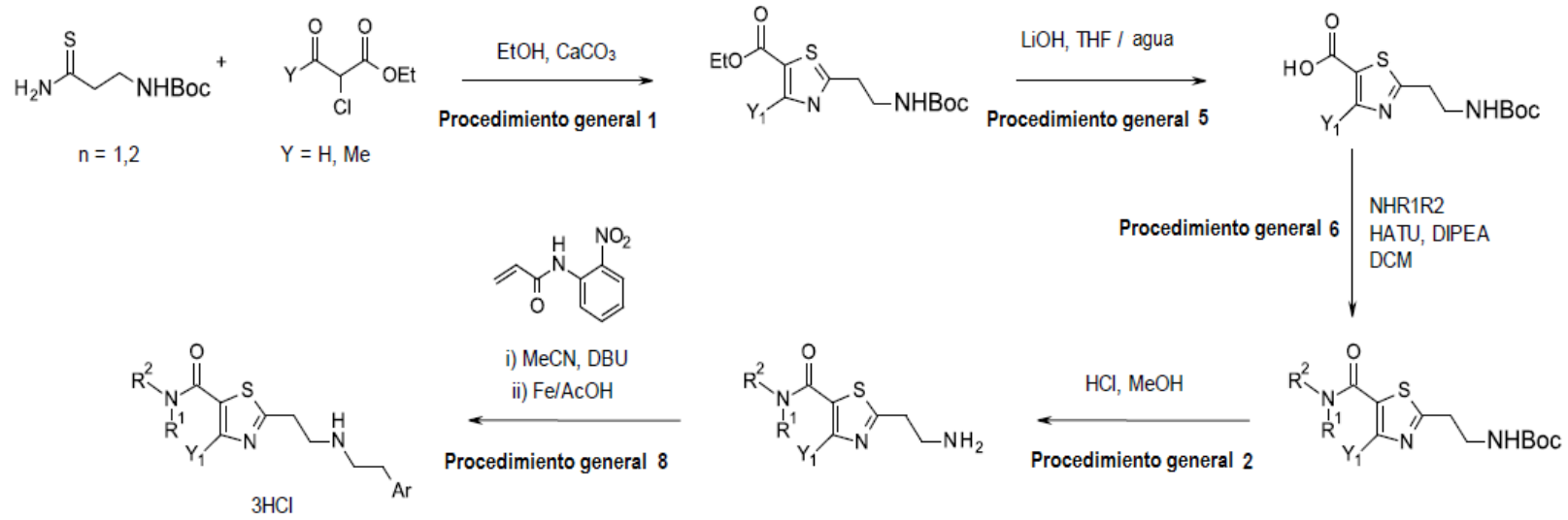



en el mismo, Rx indica un sustituyente opcional para $X^4$ y corresponde a $Y^1$

n indica un número entero tal como se define en el contexto de $A^1$

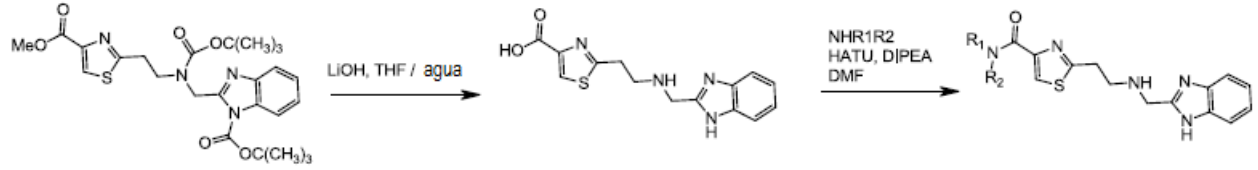
5

**Esquema General I-1**



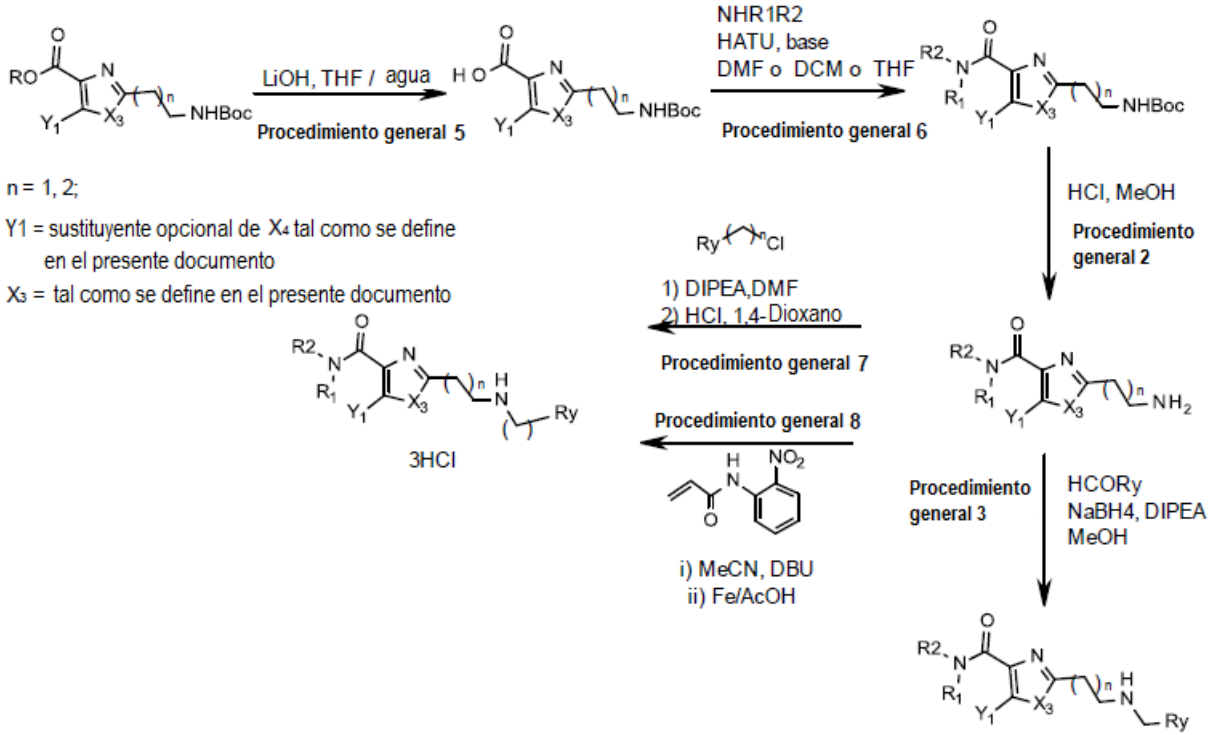

en el mismo, Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 2**




5

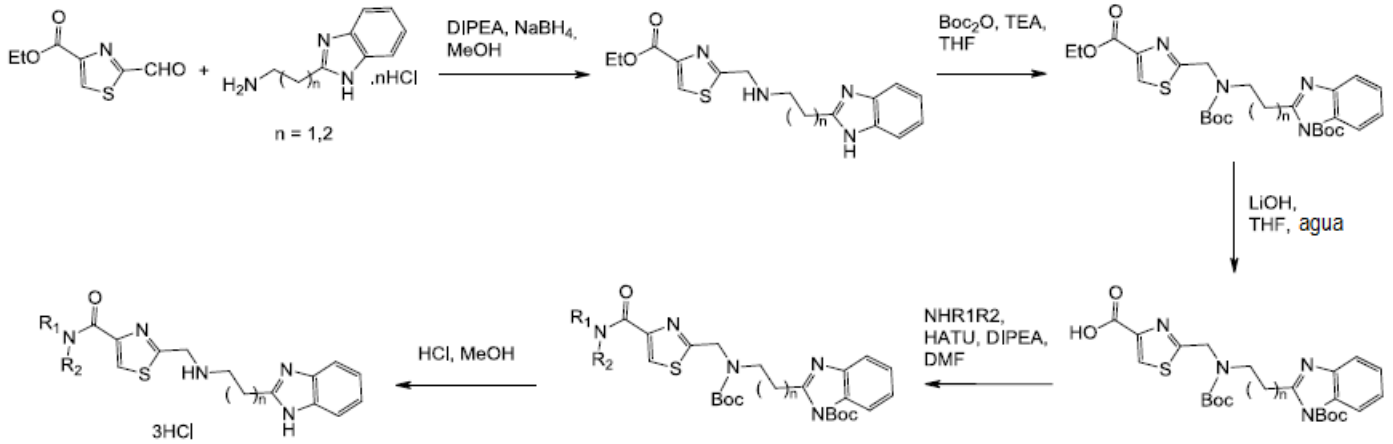
**Esquema General 4**



**Esquema General 6**

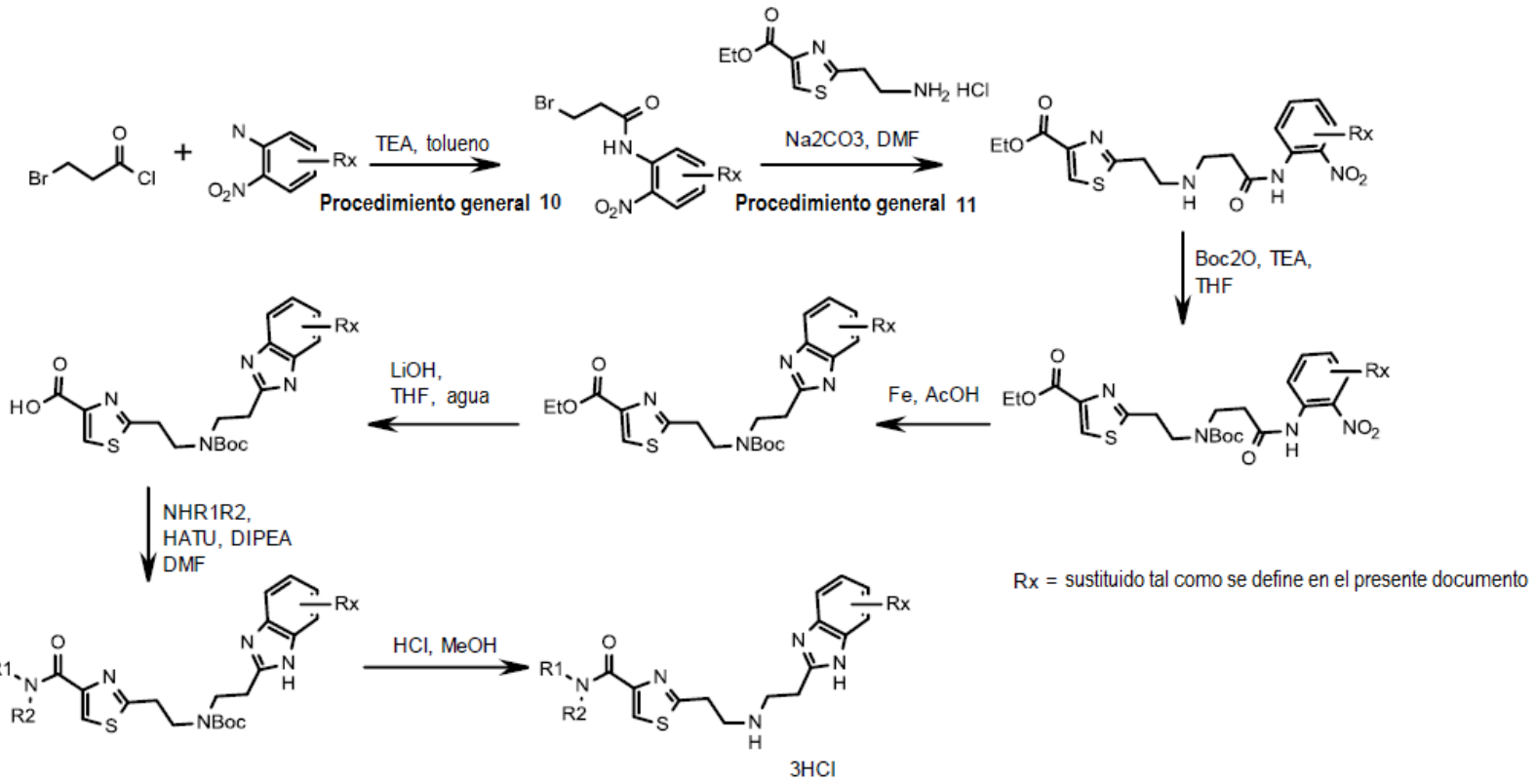



**Esquema General 7**



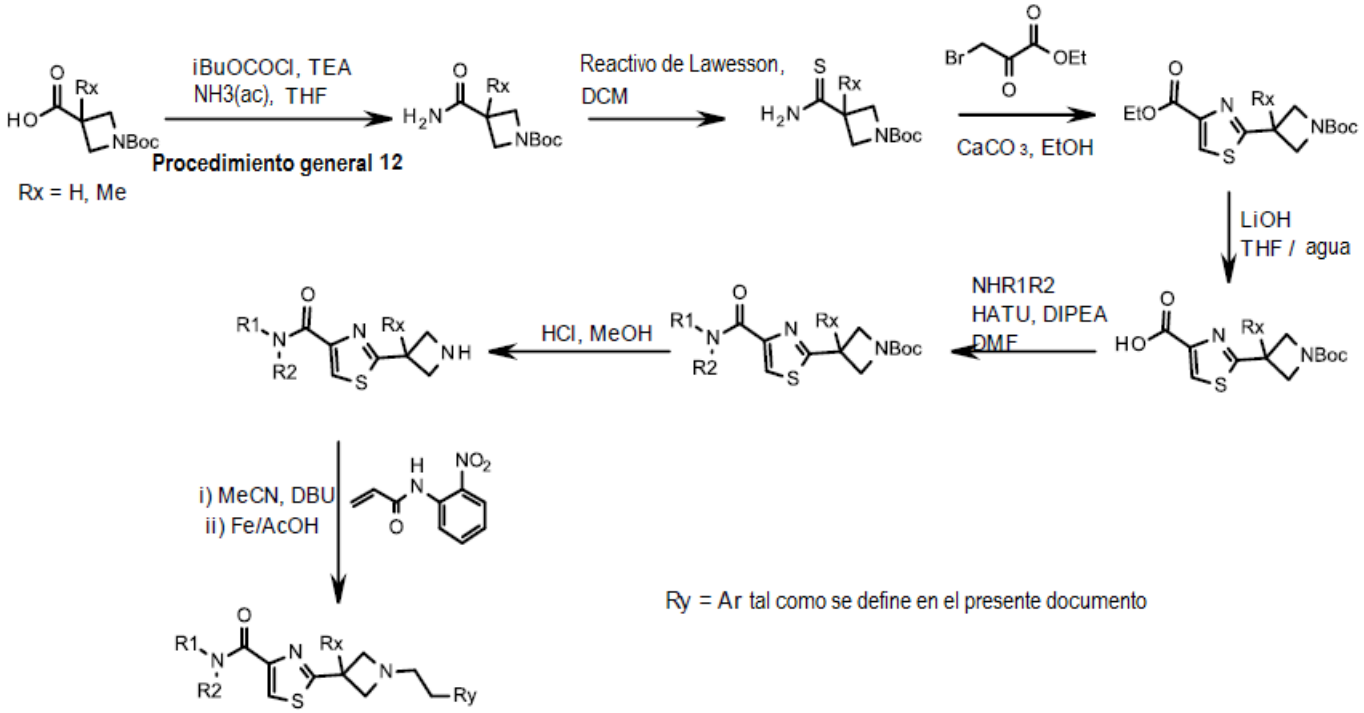

5

**Esquema General 8**



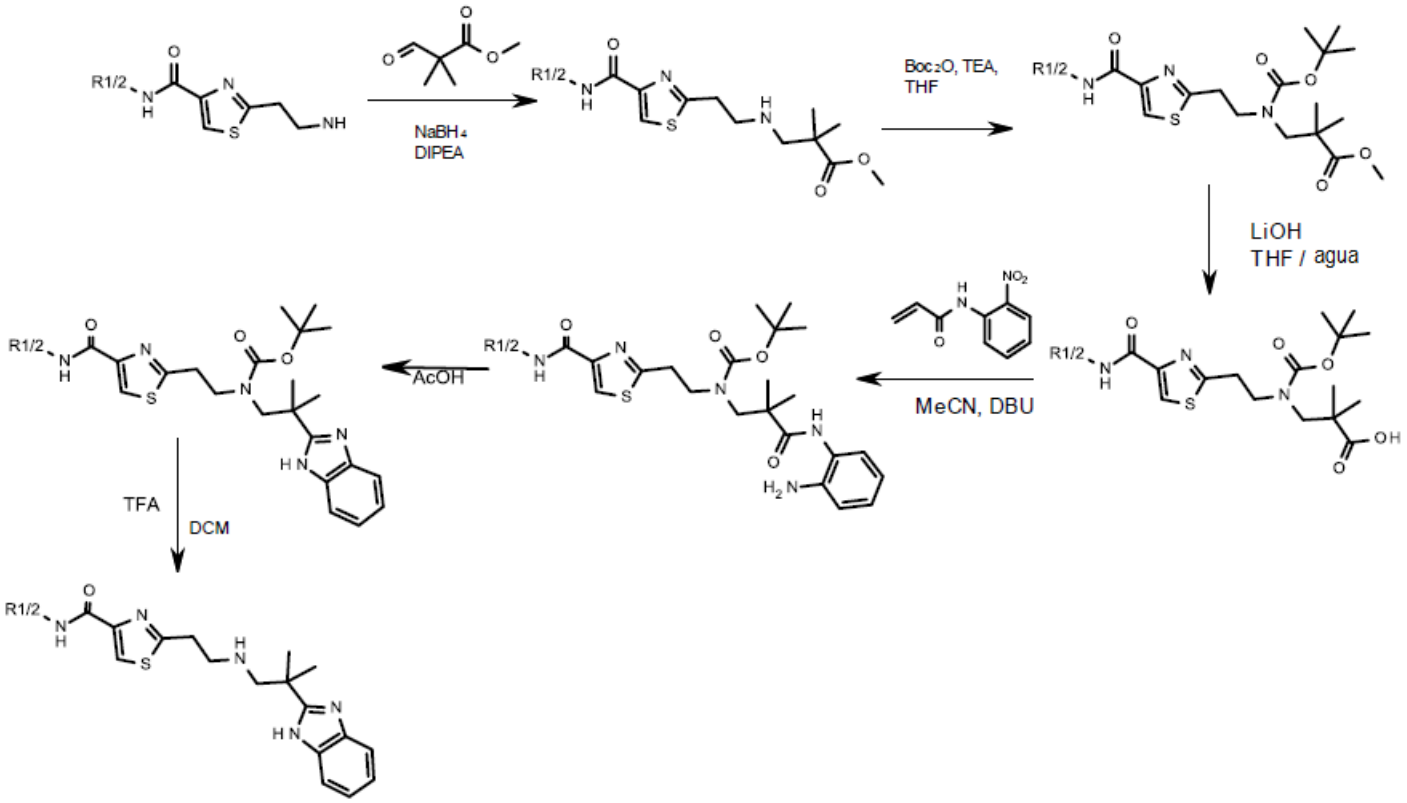

en el mismo, Rx indica un sustituyente opcional $R^4$ para Ar = Het-2 tal como se define en el presente documento

**Esquema General 9**

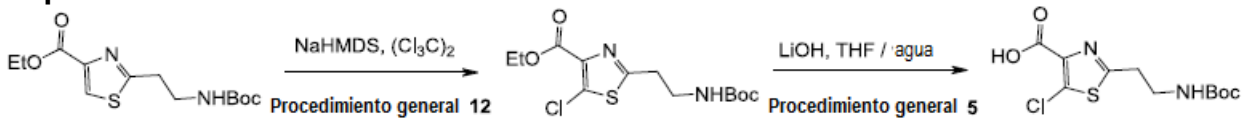



Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 10**

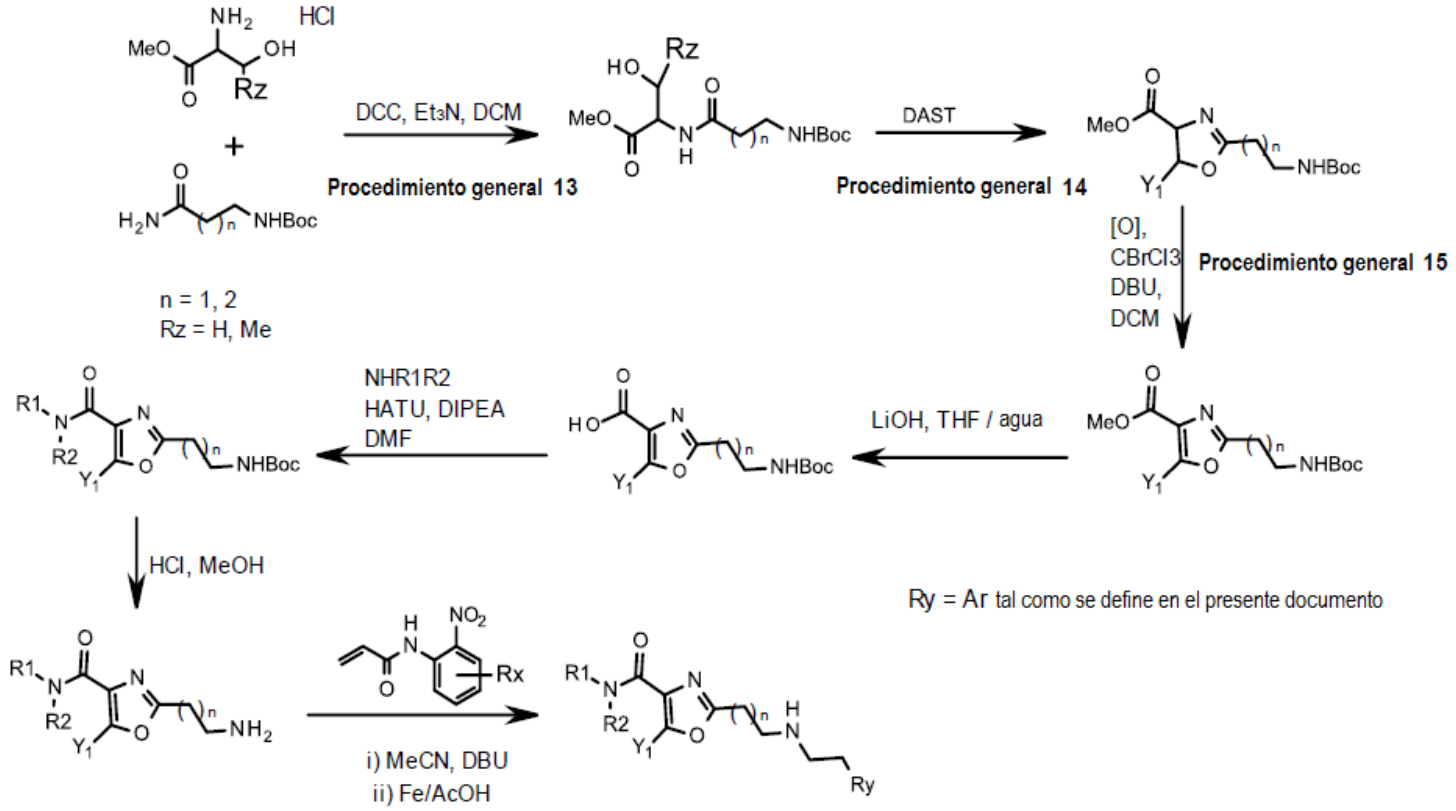



**Esquema General 11**




5

**Esquema General 12**

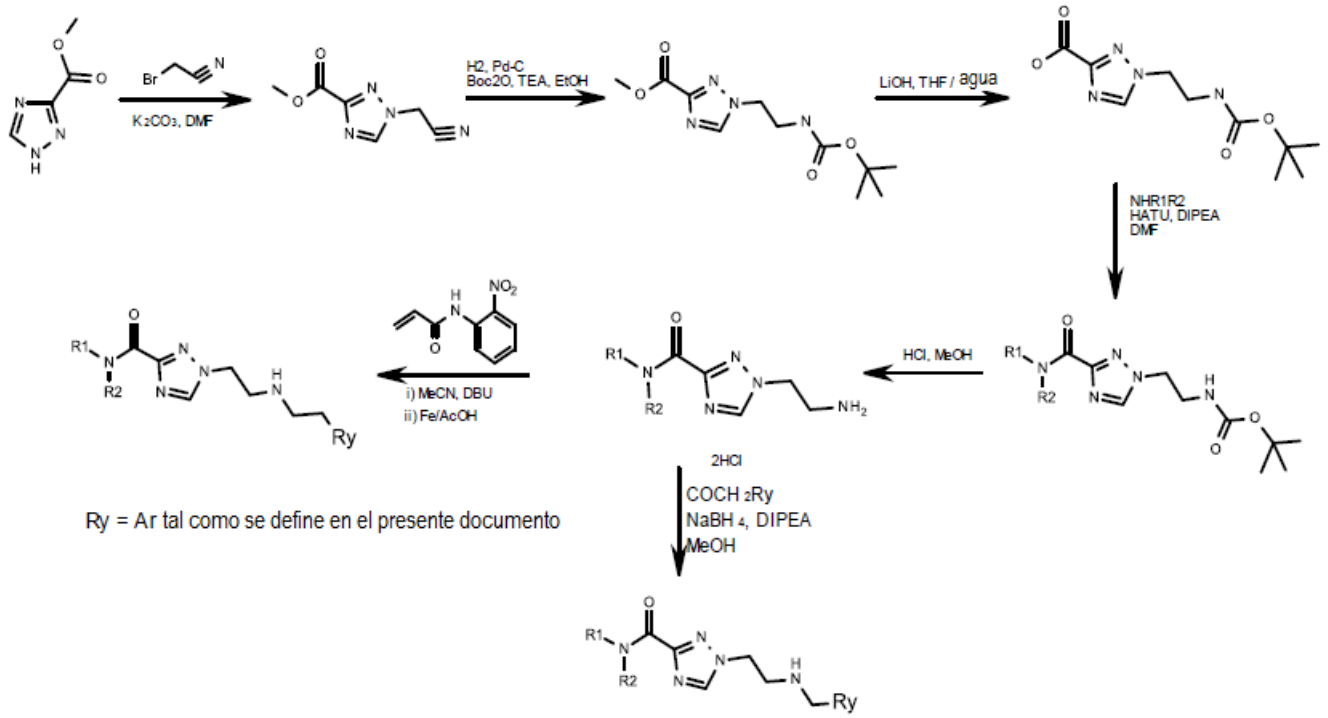



en el mismo, $Y^1$ indica un sustituyente opcional para $X^4$ tal como se define en el presente documento

Rx indica un sustituyente opcional para fenilo tal como se define en el presente documento

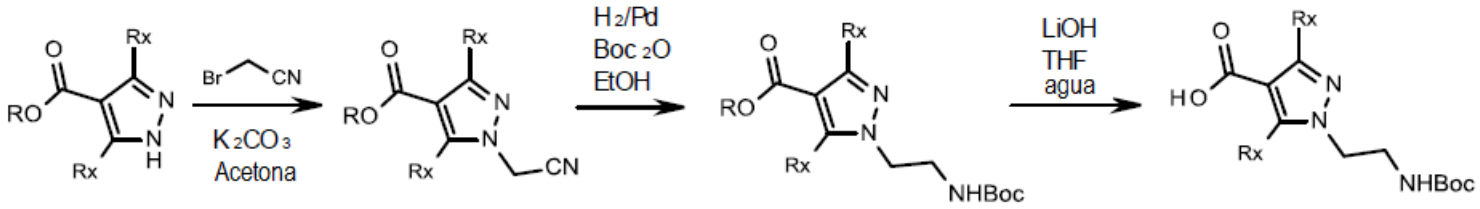
Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 13**



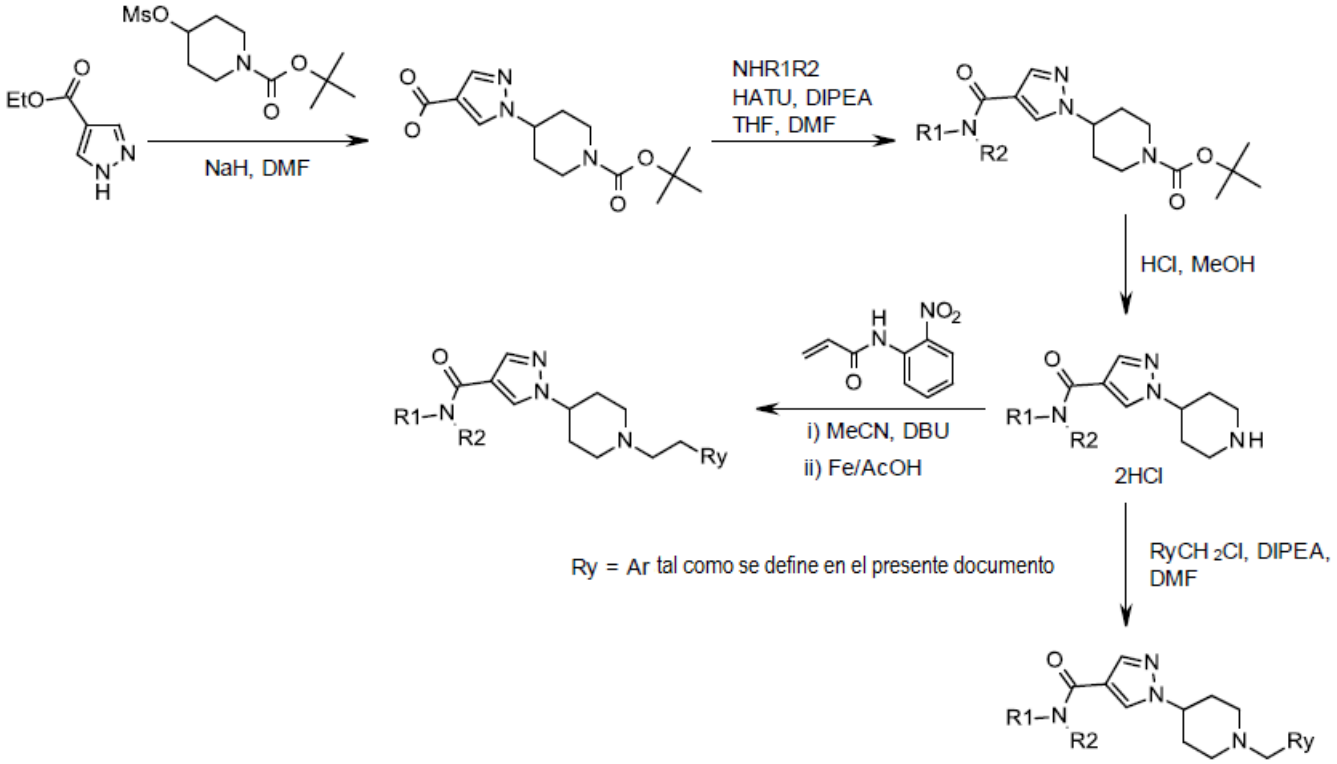

Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 14**



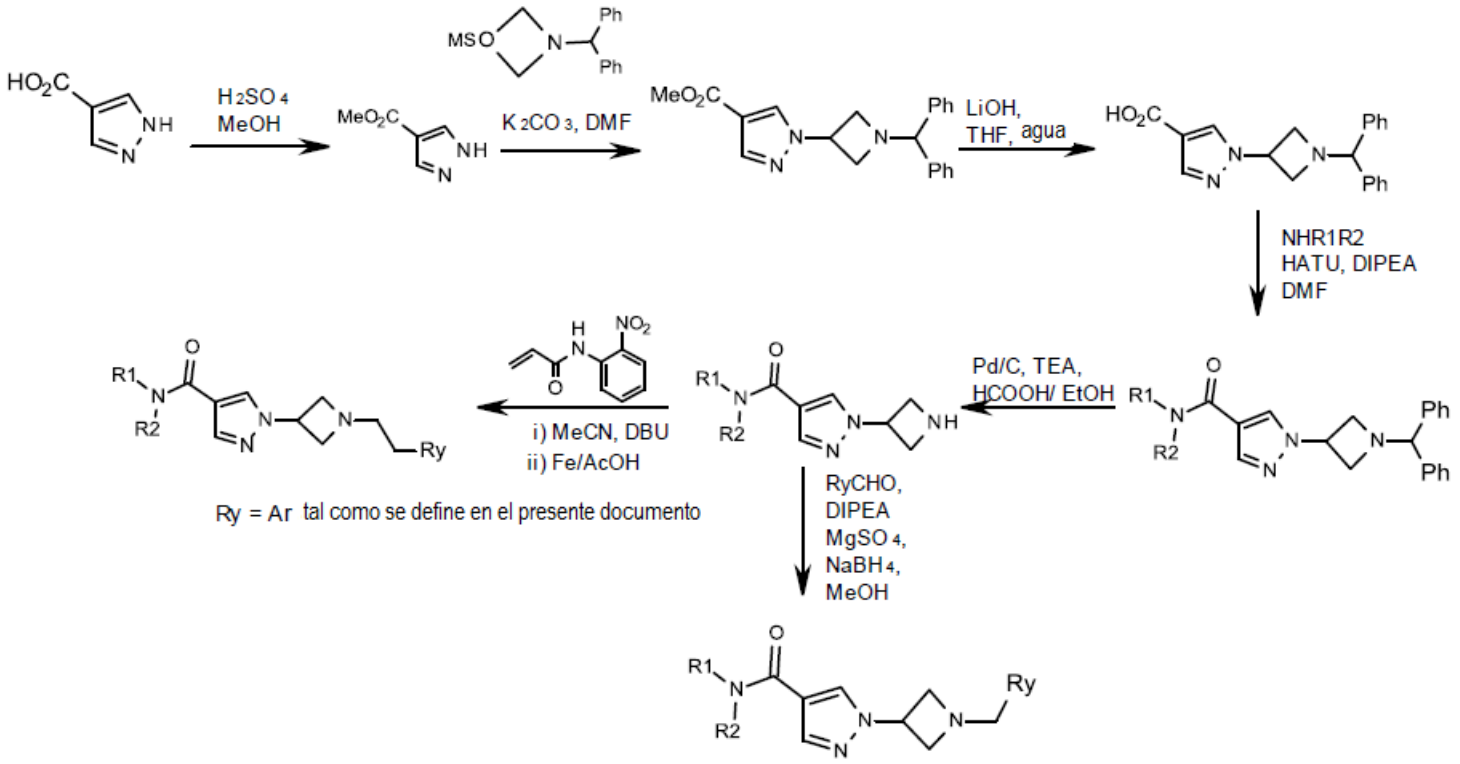

en el mismo, Rx indica un sustituyente opcional para $X^1$ o $X^4$ y corresponde a $Y^1$

**Esquema General 15**



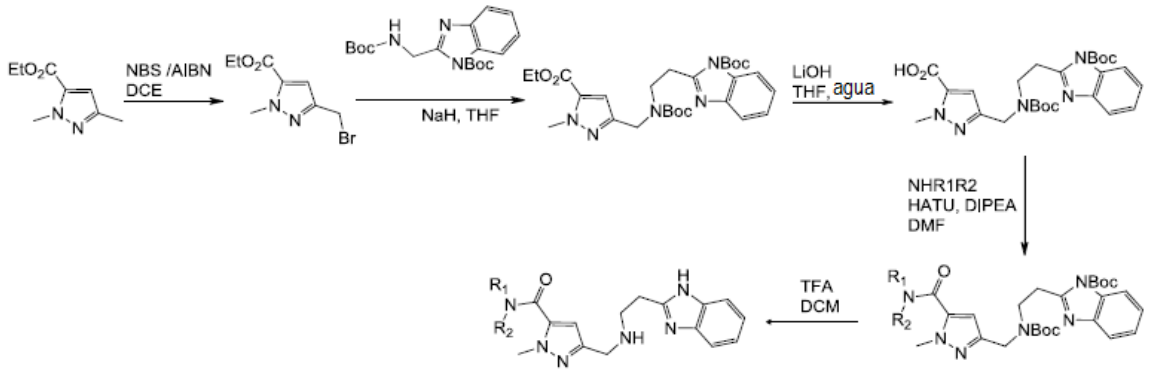

Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 16**

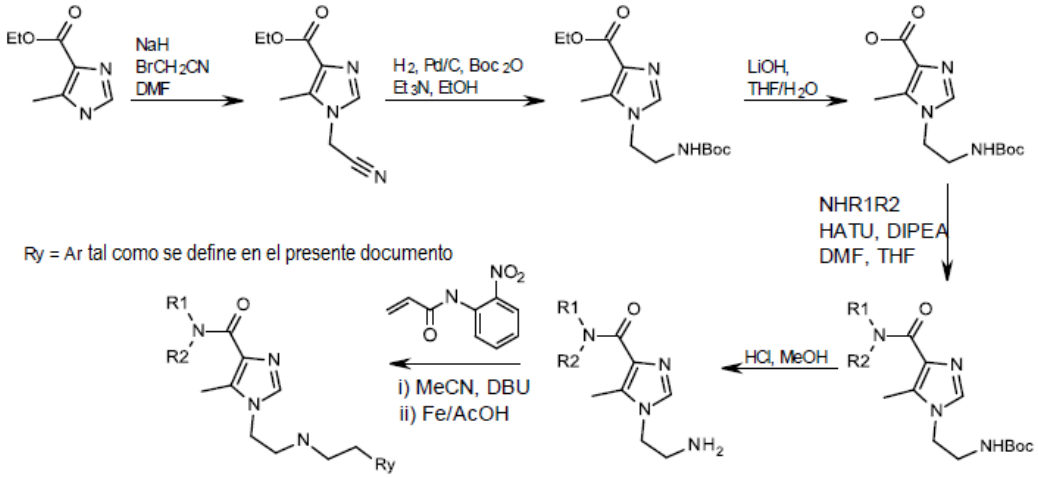



Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 18**

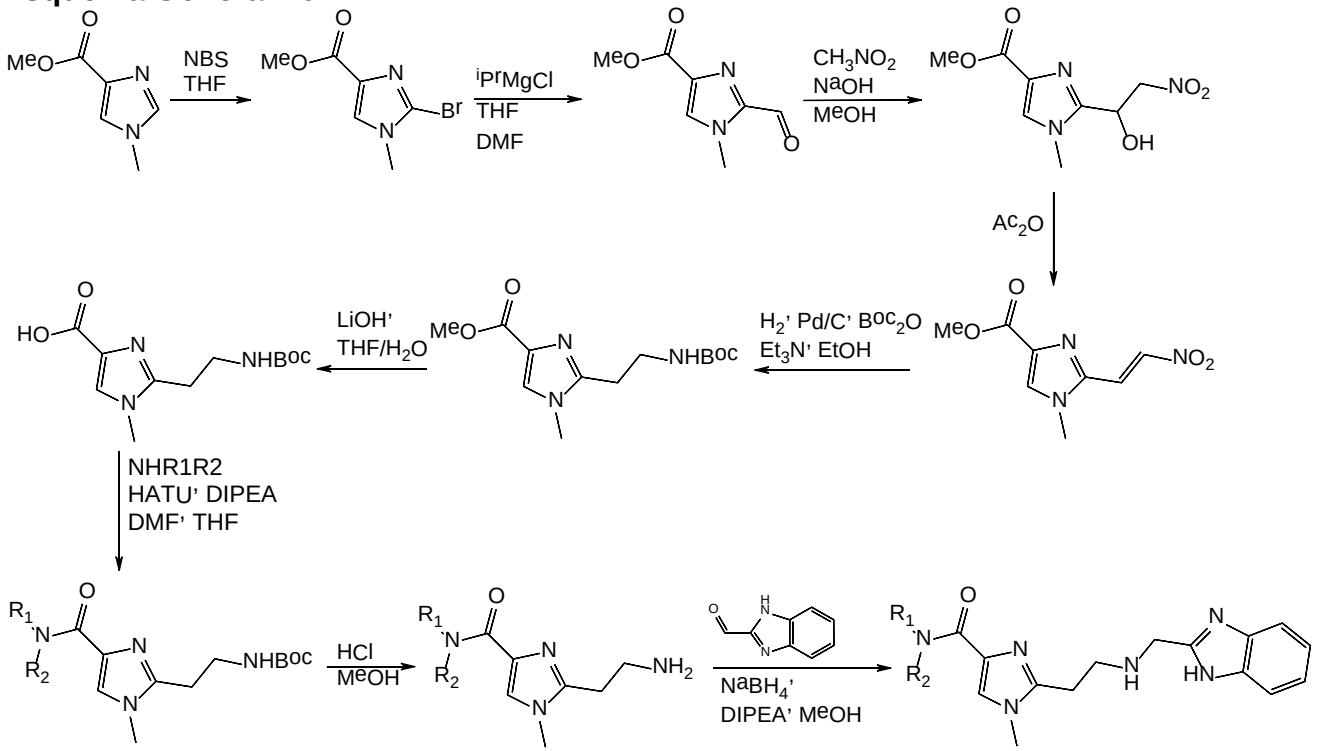



**Esquema General 19**

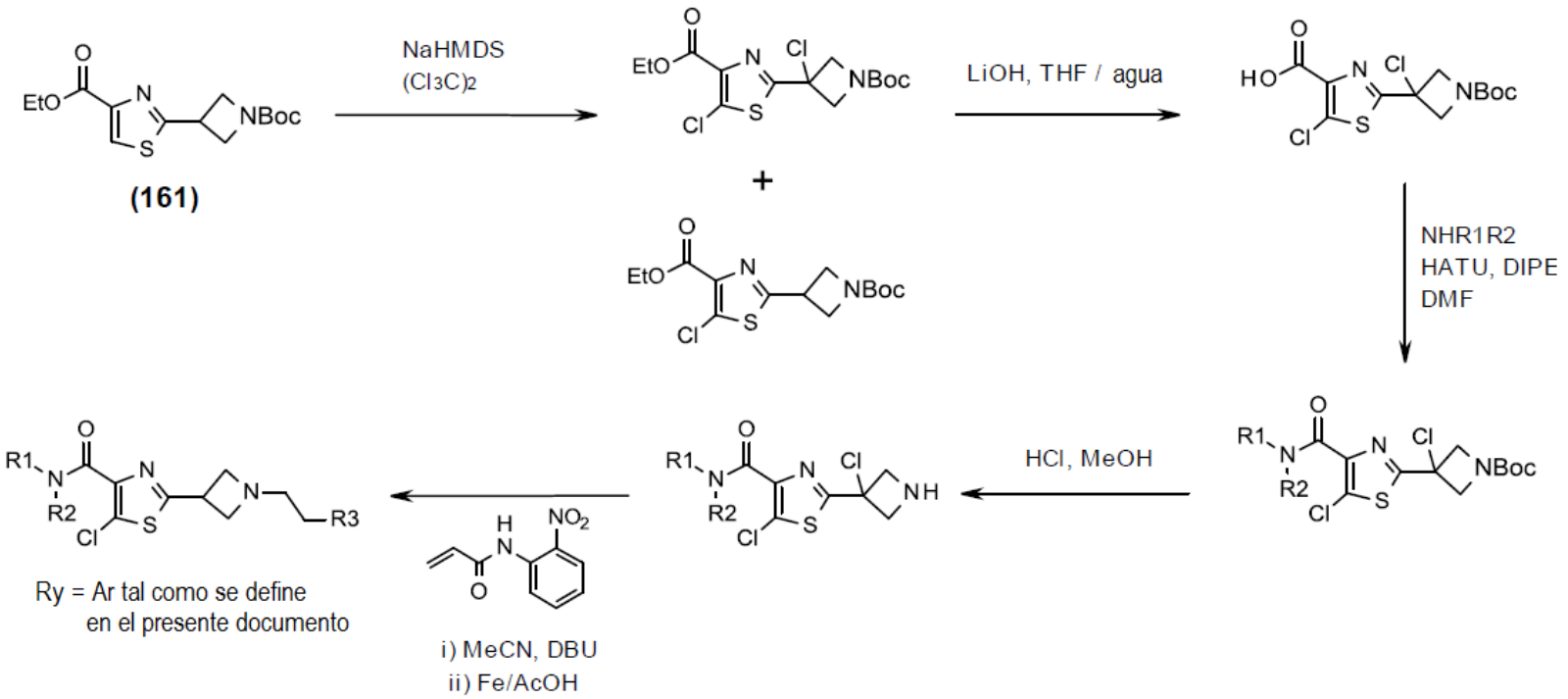



Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 20**



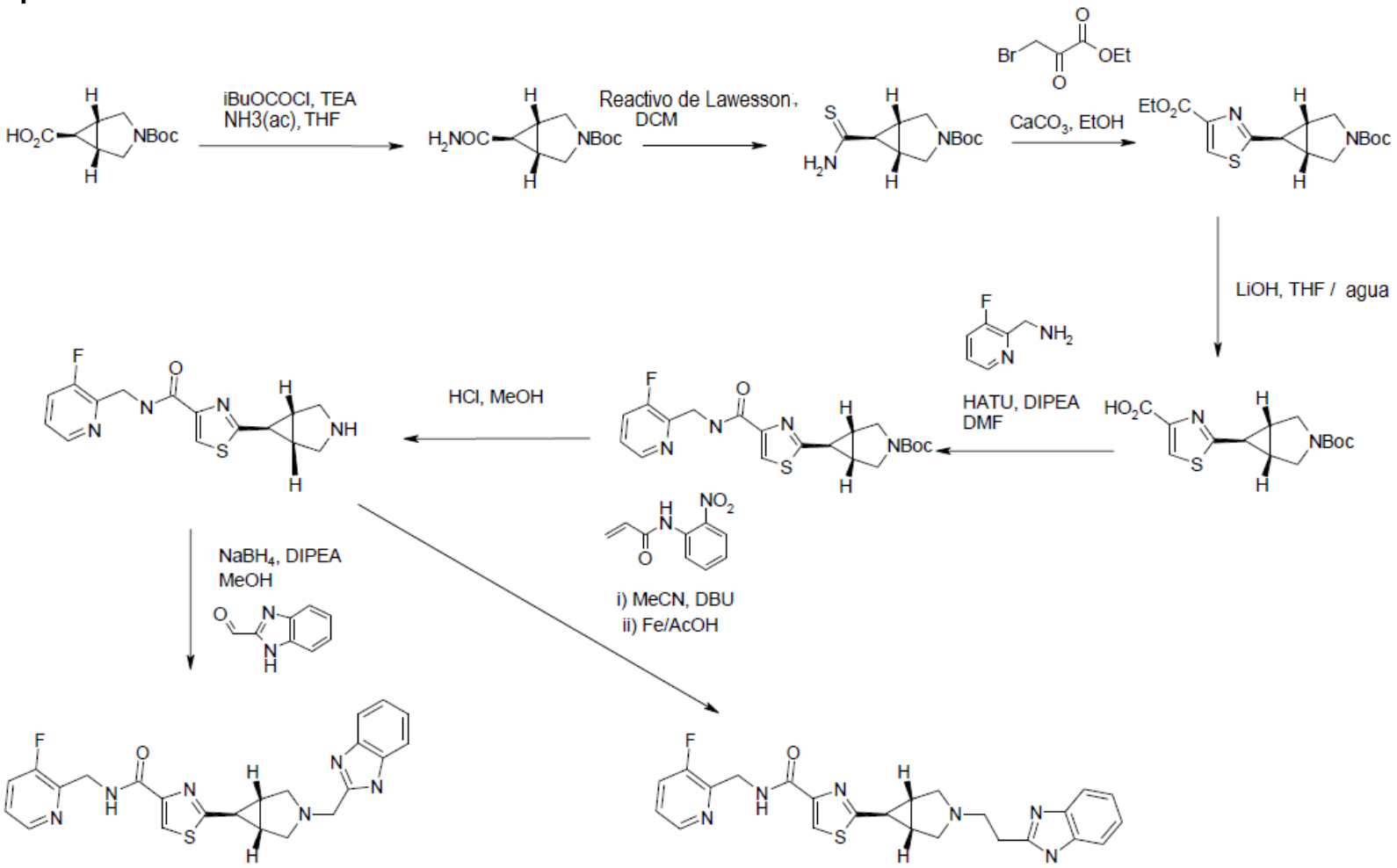
**Esquema General 21**



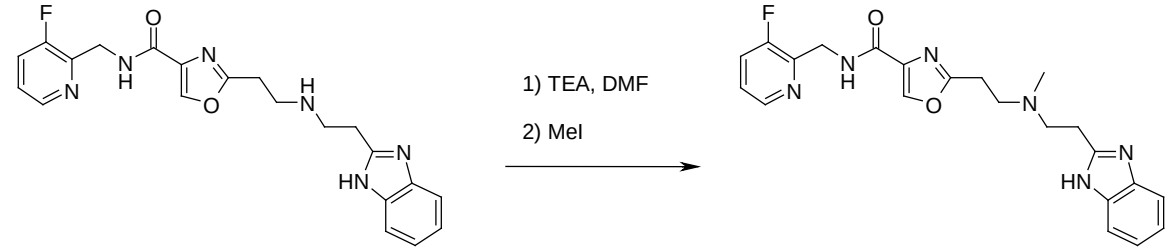

(161)

Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

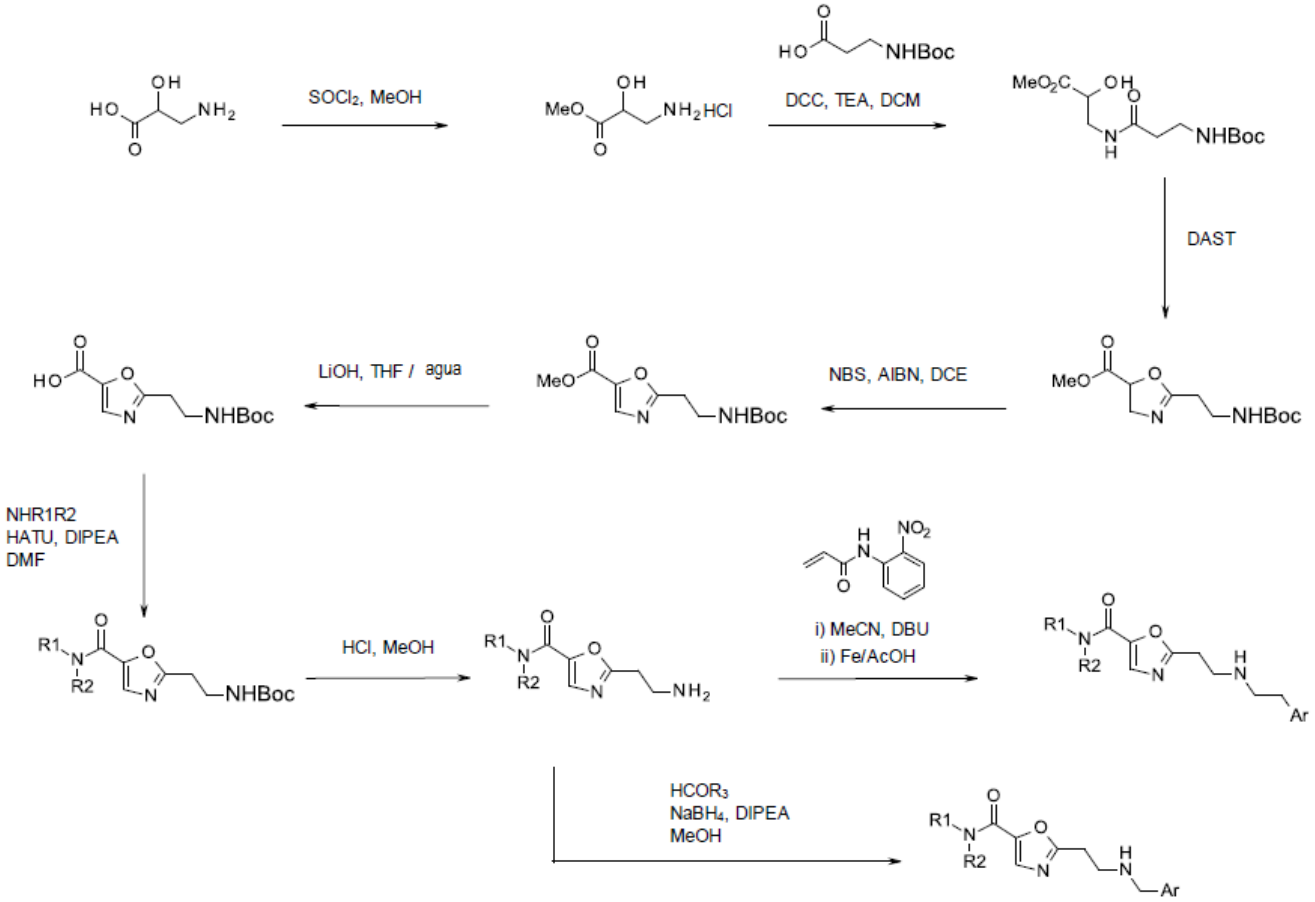
**Esquema General 22**



**Esquema General 23**

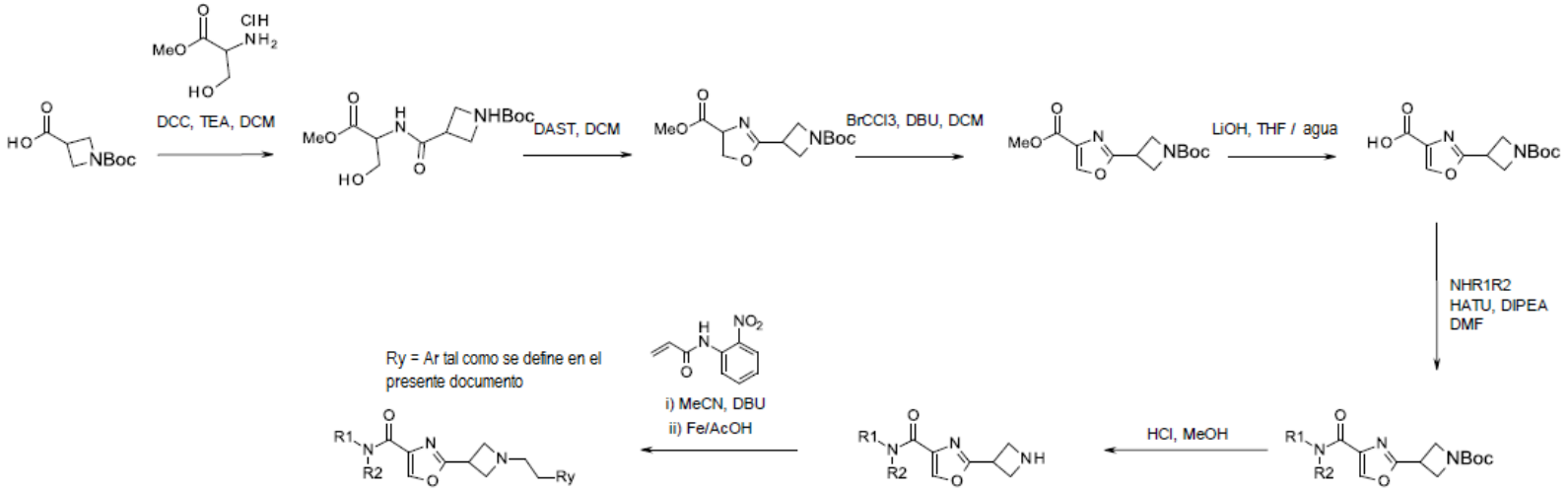


**Esquema General 24**



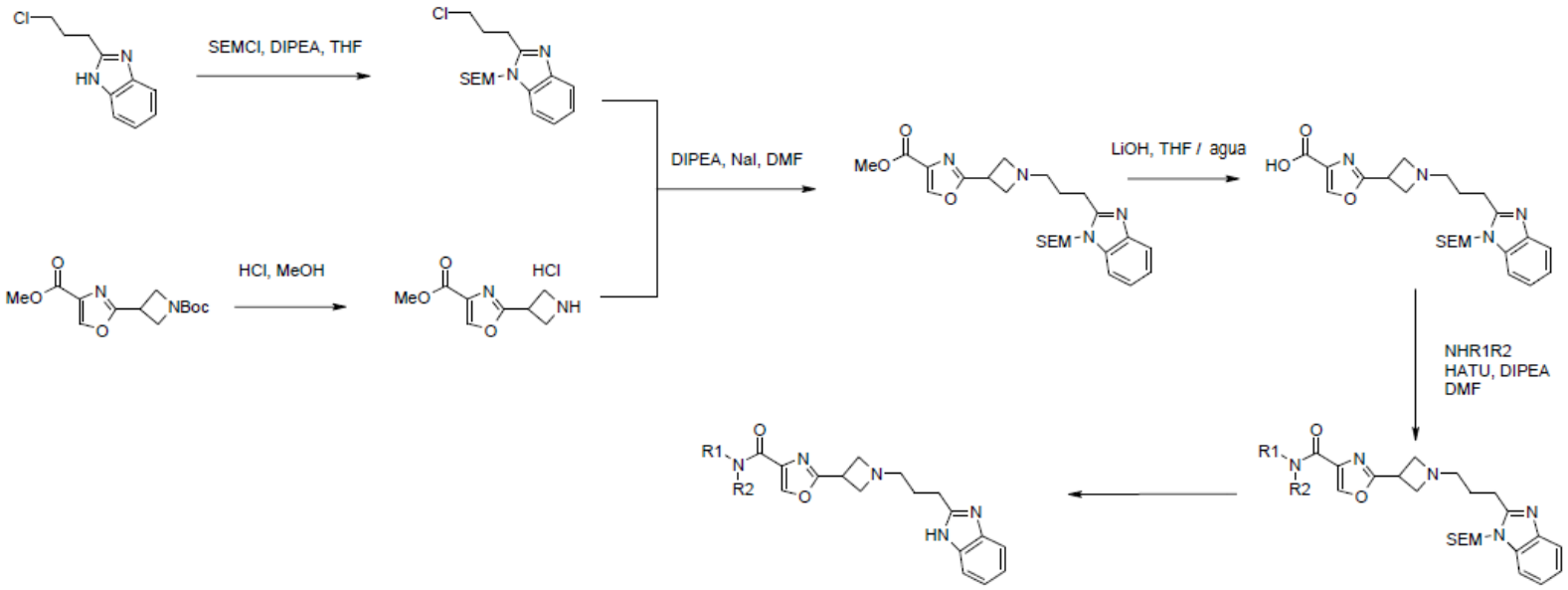

Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 25**

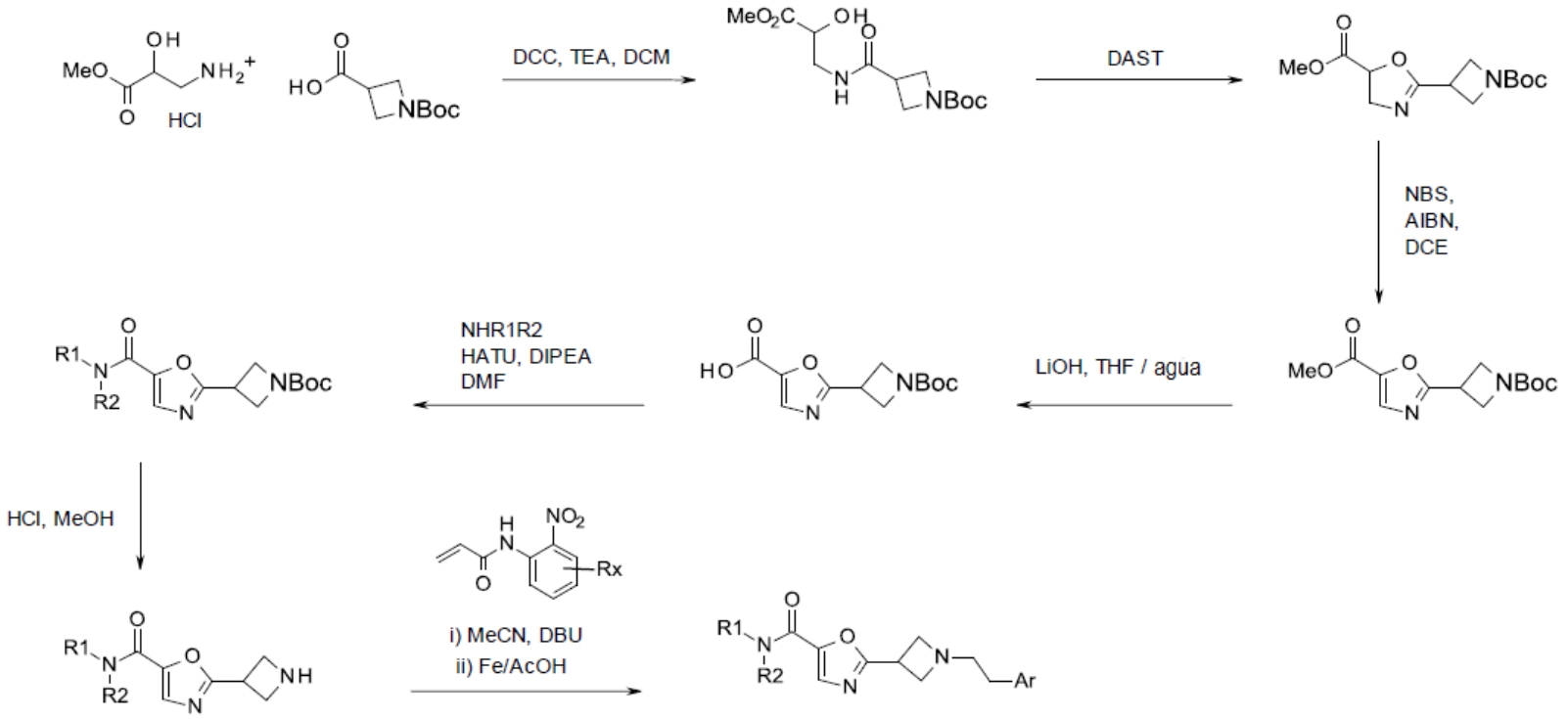



Ry = Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

**Esquema General 26**



**Esquema General 27**

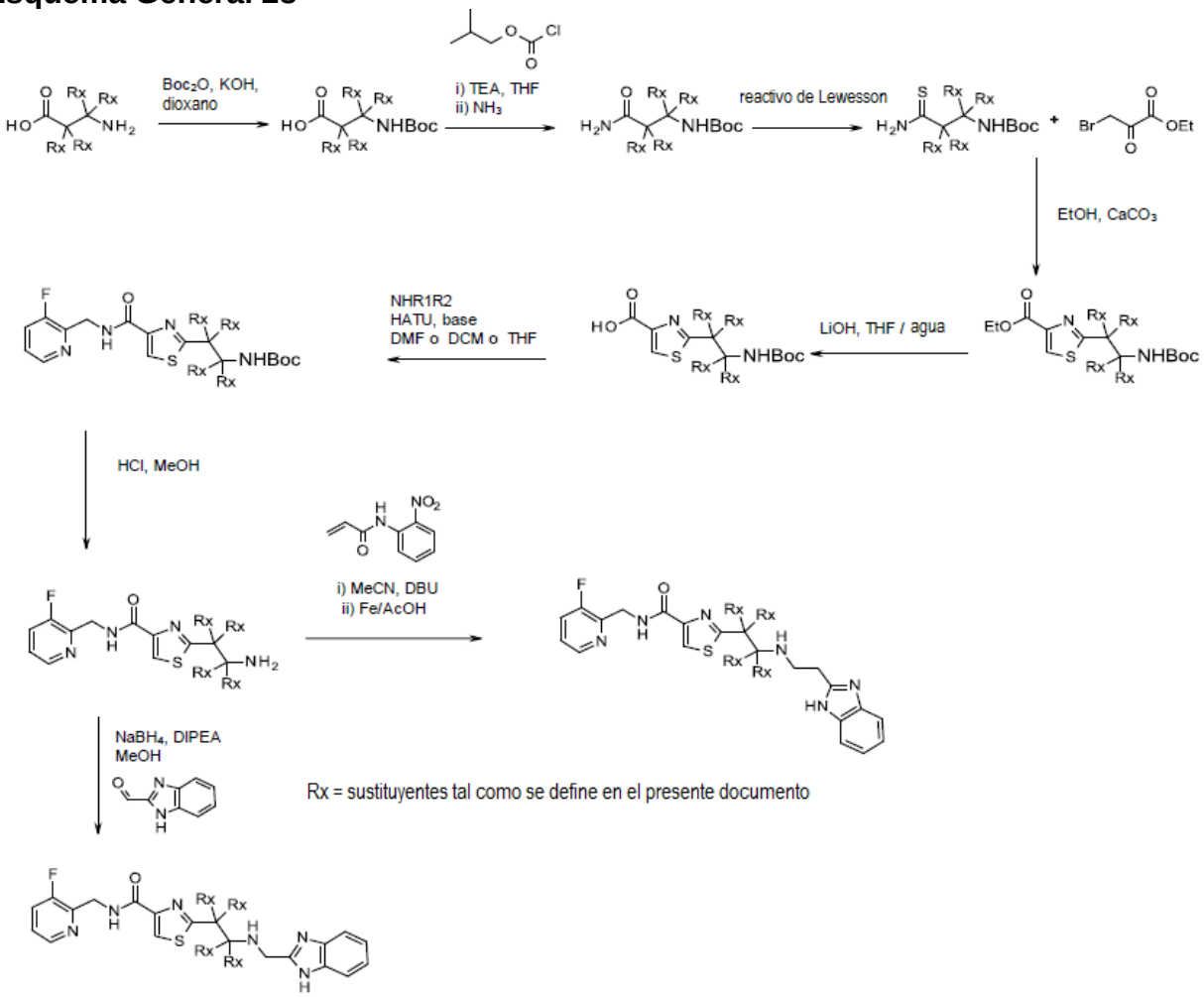



Ar tiene el significado tal como se define en el presente documento y puede corresponder a Het-2

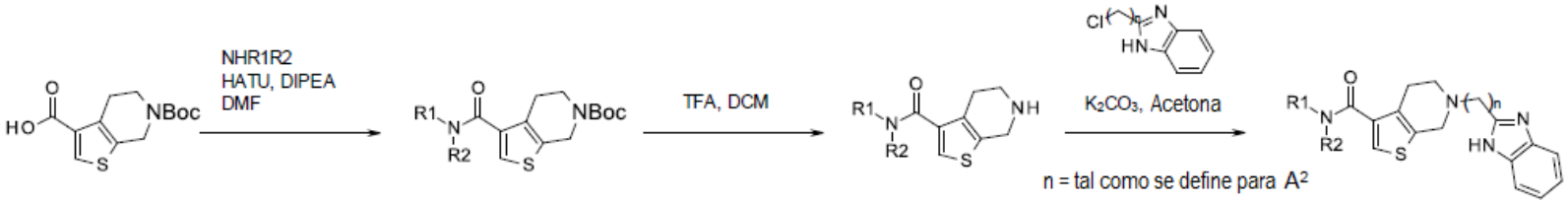
Rx = un sustituyente opcional de fenilo tal como se define en el presente documento

5

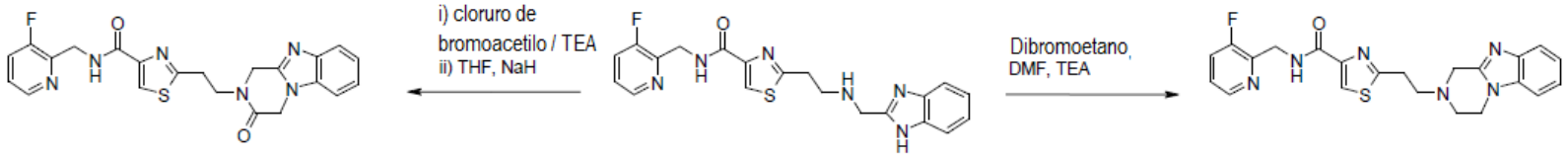
## Esquema General 28



## Esquema General 41

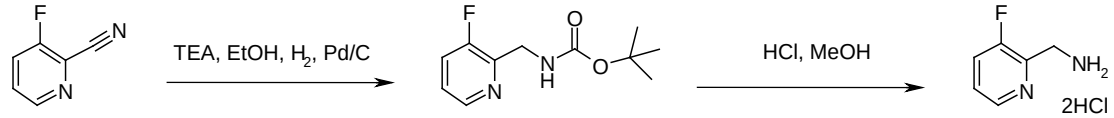



## Esquema General 42




# Productos intermedios

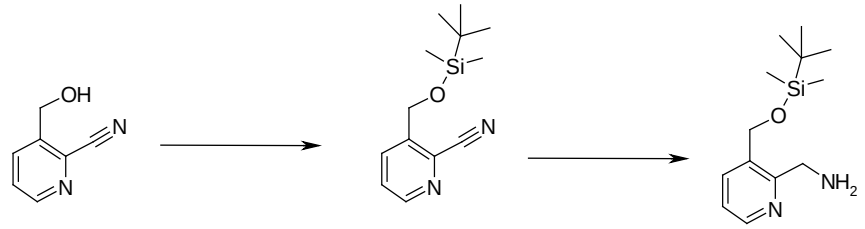
## Esquema A



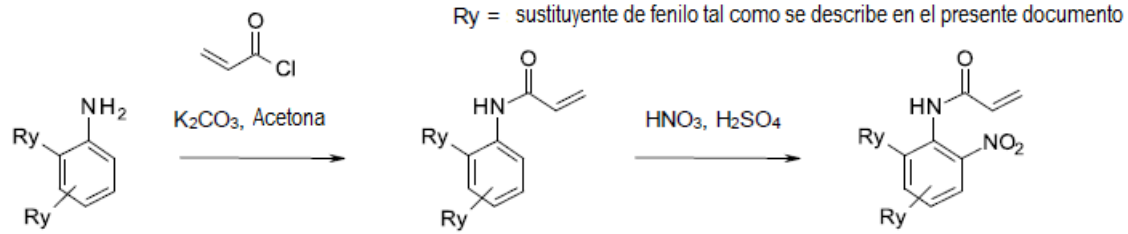

## Esquema B



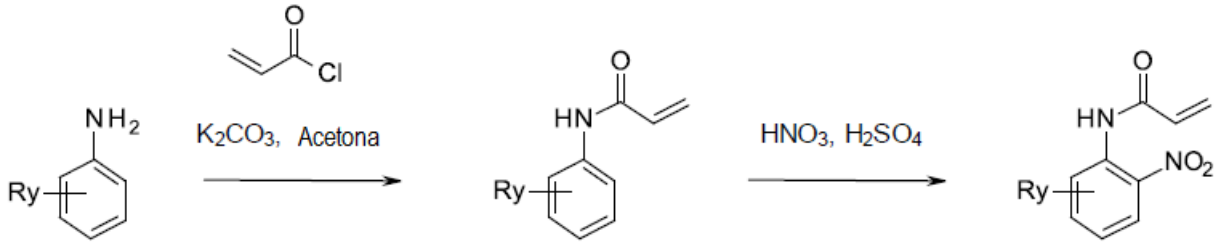
**Esquema C**




**Esquema General K-I**




**Esquema General K-II**




Ry = sustituyente de fenilo tal como se define en el presente documento

**EJEMPLOS**

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos son meramente explicativos, y el experto en la materia puede ampliar los ejemplos específicos a compuestos reivindicados adicionales.

**Ensayos farmacológicos**

**1. Ensayo de internalización de hepcidina (J774)**

Este ensayo celular permite la cuantificación de la unión de hepcidina a ferroportina (Fpn) a través de detección microscópica de la internalización de una internalización de una hepcidina marcada con fluorescencia en células J774. J774 es una línea celular de macrófago de ratón que se mostró que expresaba Fpn de manera endógena tras la incubación con hierro (Knutson et al, 2005). La unión de hepcidina a Fpn desencadena la internalización y degradación tanto de hepcidina como de Fpn. Sin embargo, el fluoróforo de TMR (6-carboxitetrametilrodamina) unido a hepcidina permanece asociado con la célula tras la de la estructura principal de péptido de hepcidina. Por lo tanto, la detección microscópica de fluorescencia de TMR asociada con las células es una medición de la unión de hepcidina a Fpn y la internalización de hepcidina y Fpn. Si se impide que TMR-hepcidina se una a Fpn, la fluorescencia de TMR celular permanece baja (Dürrenberger et al, 2013). El efecto de compuestos de inhibidor de Fpn de bajo peso molecular en este ensayo se evaluó *in vitro* tal como se describe a continuación.

Células J774, que se recogieron a partir de cultivos confluentes a aproximadamente un 80 %, se sembraron en placa a 8 x $10^5$ células / ml en un medio completo (DMEM, 10 % de FBS, 1 % de Penicilina-Estreptomicina) que contenía Fe (III) - NTA 200 µM (ácido nitrilotriacético), 100 µl por pocillo de

placas MicroClear de 96 pocillos (Greiner; Cat. 655090) y se cultivaron a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Después de una incubación durante una noche, se lavaron las células 3 veces con DMEM precalentado sin rojo de fenol, se añadieron 30 µl/pocillo de DMEM sin rojo de fenol tras el lavado final y 10 µl/pocillo de series de dilución de compuestos de prueba se añadieron por triplicado. Las células J774 se preincubaron con compuestos de prueba a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$ durante 15 min. Antes de TMR-hepcidina se añadió una concentración final de 25 nM. Las células se incubaron en un volumen total de 50 µl a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$ durante 2 horas, a continuación, se añadió colorante Hoechst 33342 a una concentración final de 0,5 µg/ml para teñir los núcleos y se incubó adicionalmente durante 10 min a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Se lavaron las células 3 veces con PBS y se fijaron en 100 µl de 4 % de paraformaldehído en PBS durante 15 min a temperatura ambiente. Después de la retirada de la solución de paraformaldehído, se lavaron las células 3 veces con PBS dejando 100 µl por pocillo y las placas se sellaron con sello de placa de lámina. Imágenes de fluorescencia de TMR (530 - 550 nm de excitación / 575 - 625 nm de emisión / 400 ms de tiempo de exposición) y Hoechst 33342 (360 - 370 nm de excitación / 420 - 460 nm de emisión / 10 ms de tiempo de exposición) se adquirieron usando un aparato de obtención de imágenes de placas ScanR (Olympus) con un objetivo de NA alta 20 x. Se tomaron cuatro fotografías por pocillo y canal de fluorescencia cubriendo aproximadamente 1500 células por pocillo. Los datos de imagen adquiridos se analizaron con el soporte lógico de análisis de ScanR. El análisis de imagen incluía la detección de núcleos (fluorescencia Hoechst 33342), identificación de las regiones asociadas a las células, aplicación de un canal virtual y umbralización para reducción de fondo

de tipo bola rodante, seguido de aplicación del algoritmo de Suma (Media) para medir la fluorescencia de TMR asociada con las células como una medida cuantitativa para la hepcidina TMR internalizada. Los valores de $CI_{50}$ se calcularon con los datos en bruto de Suma (Media) usando el ajuste de curvas "log (inhibidor) frente a respuesta" del soporte lógico Prism 5 (GraphPad Software Inc., versión 5.02). Para cada conjunto de datos el ajuste del modelo de "log (inhibidor) frente a respuesta (tres parámetros)" se comparó con el ajuste del modelo de "log (inhibidor) frente a respuesta - pendiente de variable (cuatro parámetros)" y se usaron los datos de $CI_{50}$ del modelo preferido. Los datos de $CI_{50}$ de los inhibidores de Fpn que se sometieron a prueba en el ensayo de internalización de hepcidina se enumeran en la Tabla1. La $CI_{50}$ de hepcidina no marcada en este ensayo es 0,015 ± 0,011 µM.

**Tabla 1** Se muestran datos de $CI_{50}$ promedio (PROM) de inhibidores de Fpn sometidos a prueba el ensayo de internalización de hepcidina para múltiples mediciones

**Tabla 1**

| N.º de Comp. de Ej. | CI50 de J774 (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de J774 (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de J774 (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de J774 (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de J774 (uM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,012 | 72 | 1,36 | 114 | 0,118 | 161 | 0,361 | 210 | 4,913 |
| 2 | 0,035 | 74 | 0,21 | 115 | > 25,0 (< 50) | 162 | 0,297 | 211 | 0,747 |
| 3 | 0,17 | 75 | 0,53 | 116 | 1,000 | 163 | 0,828 | 212 | 8,514 |
| 4 | 0,155 | 76 | 0,34 | 117 | 9,695 | 164 | 0,343 | 214 | 14,1 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 0,063 | 77 | 0,35 | 118 | 0,103 | 165 | 0,100 | 215 | 27,7 |
| 7 | 0,4 | 79 | 0,037 | 119 | 0,164 | 166 | 1,118 | 218 | 4,5 |
| 8 | 0,24 | 80 | 0,345 | 120 | 0,034 | 167 | 0,145 | 219 | 2,43 |
| 12 | 0,08 | 81 | 0,42 | 121 | 0,473 | 169 | 0,750 | 220 | 0,29 |
| 16 | 0,90 | 82 | 0,006 | 122 | 0,026 | 170 | 0,482 | 223 | 1,9 |
| 19 | 10,0 | 83 | 0,096 | 123 | 0,17 | 171 | 0,026 | 226 | 0,049 |
| 21 | 6,7 | 84 | 0,40 | 124 | 6,332 | 173 | 0,006 | 227 | 0,130 |
| 35 | 0,19 | 85 | 0,029 | 125 | 1,660 | 174 | 0,141 | 228 | 0,046 |
| 36 | 0,25 | 86 | 0,48 | 126 | 0,096 | 175 | 1,025 | 230 | 0,14 |
| 37 | 0,81 | 87 | 0,19 | 127 | 0,009 | 176 | 0,957 | 231 | 5,2 |
| 38 | 0,03 | 88 | 0,78 | 128 | 0,005 | 177 | 4,203 | 233 | 16 |
| 39 | 0,07 | 89 | 0,089 | 129 | 0,353 | 178 | 3,637 | 236 | 0,15 |
| 40 | 0,049 | 90 | 0,025 | 131 | 0,090 | 179 | 0,216 | 239 | 0,036 |
| 42 | 0,60 | 91 | 2,07 | 132 | 0,580 | 180 | 30,855 | 242 | 8,92 |
| 43 | 0,25 | 92 | 0,83 | 134 | 0,377 | 181 | 0,135 | 243 | 0,032 |
| 44 | 1,33 | 93 | 0,53 | 135 | 3,407 | 182 | 0,989 | 244 | 0,090 |
| 45 | 0,44 | 94 | 0,012 | 136 | > 10,49 (< 50) | 183 | 0,131 | 247 | 0,082 |
| 46 | 0,59 | 95 | 7,23 | 137 | 0,514 | 184 | 0,063 | 249 | 0,040 |
| 47 | 0,72 | 96 | 2,97 | 138 | 0,179 | 186 | 0,30 | 250 | 0,014 |
| 49 | 30,58 | 97 | 0,27 | 139 | 4,794 | 187 | 87 | 251 | 0,062 |
| 54 | 0,46 | 98 | 1,85 | 140 | 3,727 | 188 | 1,16 | 253 | 0,226 |
| 55 | 0,015 | 99 | 2,99 | 141 | 0,167 | 189 | 0,060 | 256 | 0,081 |
| 56 | 0,41 | 100 | 0,46 | 142 | 21,606 | 191 | 0,33 | 257 | 0,035 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 57 | 0,10 | 101 | 0,28 | 144 | 0,012 | 192 | 13,56 | 258 | 0,152 |
| 58 | 0,01 | 102 | 0,058 | 145 | 0,385 | 193 | 0,287 | 261 | 0,554 |
| 59 | 0,05 | 103 | 2,37 | 148 | 2,085 | 194 | 0,72 | 265 | 0,070 |
| 60 | 2,39 | 104 | 0,90 | 151 | 0,111 | 195 | 0,21 | 273 | 0,228 |
| 61 | 0,56 | 105 | 0,077 | 152 | 0,004 | 196 | 1,13 | 274 | 0,145 |
| 63 | 0,61 | 106 | 1,52 | 154 | 0,0083 | 198 | 27,05 | 275 | 26,035 |
| 64 | 0,13 | 108 | 0,13 | 155 | 0,347 | 199 | 0,78 | 276 | 27,160 |
| 65 | 0,85 | 109 | 0,076 | 156 | 2,462 | 205 | 0,37 | 277 | 0,011 |
| 68 | 2,5 | 110 | 1,699 | 157 | 0,717 | 206 | 0,18 | 278 | 0,476 |
| 69 | 0,26 | 111 | 0,035 | 158 | 0,047 | 207 | 0,183 | 279 | 2,009 |
| 70 | 0,53 | 112 | 0,378 | 159 | 0,091 | 208 | 0,012 | 280 | 50,000 |
| 71 | 0,24 | 113 | > 25,0 (< 50) | 160 | 0,256 | 209 | 0,379 | | |

**2. Ensayo de unión de ferroportina-hepcidina biofísico**

Este ensayo biofísico se desarrolló para confirmar la inhibición de la unión de hepcidina a ferroportina (Fpn) más directamente. La incubación de TMR-hepcidina con Fpn humana purificada aislada de células de levadura de *Pichia pastoris* que expresan Fpn humana con una etiqueta de afinidad FLAG C terminal (Bonaccorsi di Patti, 2014) conduce a una polarización de fluorescencia aumentada (FP) del ligando de TMR-hepcidina. Se sometieron a prueba inhibidores de Fpn de bajo peso molecular para determinar la inhibición de la unión de TMR-hepcidina a Fpn, según se detectó mediante una disminución dependiente de la dosis de la señal de TMR FP, tal como se describe en detalle en lo sucesivo.

Una mezcla de Fpn humana 1,3 µM y TMR-hepcidina 30 nM en tampón de ensayo FP que contenía Tris-HCl 50 mM pH 7,3, NaCl 200 mM, 0,02 % de DDM, 0,1 % de BSA se sembró en placa en una placa de fondo redondo de bajo volumen negra de 384 pocillos (Corning, Cat. 3677) a 16 µl por pocillo. 8 µl de diluciones en serie de compuestos de prueba se añadieron por duplicado para alcanzar las concentraciones finales de Fpn y de TMR-hepcidina de 1 µM y 20 nM, respectivamente. Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente y se midió la fluorescencia paralela (S) y perpendicular (P) en un lector de fluorescencia Synergy H1 (BioTek). Los valores de FP se calcularon en mP de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$mP = \frac{F_{paralela} - F_{perpendicular}}{F_{paralela} + F_{perpendicular}} X\ 1000$$

Los valores de $CI_{50}$ se determinaron con los valores de mP calculados tal como se describe para el ensayo de internalización de hepcidina y se enumeran en la Tabla 2. La $CI_{50}$ de hepcidina no marcada en este ensayo es 0,37 ± 0,067 µM.

**Tabla 2** Se muestran datos de $CI_{50}$ promedio (PROM) de inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el ensayo de unión de hepcidina-ferroportina biofísico para mediciones múltiples.

**Tabla 2**

| N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) |
|---|---|
| 1 | 0,016 |
| 2 | 0,017 |
| 3 | 0,071 |

| | |
|---|---|
| 5 | 0,0511 |
| 7 | 0,18 |
| 8 | 0,282 |

**Tabla 2 - continuación**

| N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CI50 de FP (uM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 0,86 | 81 | 2,974 | 121 | 5,1 | 166 | 0,37 | 219 | 1,1 |
| 16 | 1,72 | 82 | 0,374 | 122 | 0,214 | 167 | 0,104 | 220 | 0,093 |
| 19 | 10,22 | 83 | 1,046 | 123 | 0,112 | 169 | 0,54 | 223 | 2,680 |
| 21 | 1,43 | 84 | 2,412 | 124 | 3,5 | 170 | 0,28 | 226 | 0,026 |
| 35 | 2,16 | 85 | 1,866 | 125 | 3,7 | 171 | 0,066 | 227 | 0,096 |
| 36 | 3,65 | 86 | 4,957 | 126 | 0,12 | 173 | 0,031 | 228 | 0,021 |
| 37 | 1,90 | 87 | 2,249 | 127 | 0,023 | 174 | 0,32 | 230 | 0,058 |
| 38 | 0,233 | 88 | 6,757 | 128 | 0,036 | 175 | 0,95 | 231 | 1,658 |
| 39 | 1,34 | 89 | 0,922 | 129 | 1,078 | 176 | 1,16 | 233 | 6,776 |
| 40 | 0,068 | 90 | 0,418 | 131 | 0,133 | 177 | 15,44 | 236 | 0,123 |
| 42 | 2,17 | 91 | 12,060 | 132 | 0,57 | 178 | 1,92 | 239 | 0,038 |
| 43 | 1,52 | 92 | 1,268 | 134 | 0,97 | 179 | 0,42 | 242 | 27,810 |
| 44 | 5,34 | 93 | 1,03 | 135 | 36,90 | 180 | 22,40 | 243 | 0,034 |
| 45 | 2,1 | 94 | 0,044 | 136 | 6,85 | 181 | 0,089 | 244 | 0,182 |
| 46 | 4,34 | 95 | 13,040 | 137 | 1,04 | 182 | 0,33 | 247 | 0,178 |
| 47 | 3,42 | 96 | 7,286 | 138 | 0,16 | 183 | 0,19 | 249 | 0,044 |
| 49 | 23,97 | 97 | 2,132 | 139 | 63,1 | 184 | 0,10 | 250 | 0,019 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 54 | 11,37 | 98 | 5,713 | 140 | 6,9 | 186 | 0,14 | 251 | 0,071 |
| 55 | 0,087 | 99 | 4,327 | 141 | 0,049 | 187 | 35,48 | 253 | 0,1481 |
| 56 | 0,566 | 100 | 1,419 | 142 | 10,5 | 188 | 0,63 | 256 | 0,046 |
| 57 | 0,43 | 101 | 0,315 | 144 | 0,073 | 189 | 0,047 | 258 | 0,194 |
| 58 | 0,076 | 102 | 0,258 | 145 | 0,35 | 191 | 0,52 | 257 | 0,038 |
| 59 | 0,270 | 103 | 2,525 | 148 | 7,3 | 192 | 49,26 | 261 | 0,4396 |
| 60 | 0,974 | 104 | 1,756 | 150 | 73 | 193 | 0,074 | | |
| 61 | 1,690 | 105 | 0,420 | 151 | 0,089 | 194 | 0,73 | | |
| 63 | 0,846 | 106 | 4,457 | 152 | 0,023 | 195 | 0,077 | | |
| 64 | 1,237 | 108 | 0,478 | 153 | 57,77 | 196 | 0,87 | | |
| 65 | 0,95 | 109 | 0,172 | 154 | 0,030 | 199 | 0,45 | | |
| 68 | 4,056 | 110 | 3,422 | 155 | 0,46 | 205 | 0,29 | | |
| 69 | 1,513 | 111 | 0,051 | 156 | 0,71 | 206 | 0,036 | | |
| 70 | 1,065 | 112 | 1,035 | 157 | 4,27 | 207 | 0,047 | | |
| 71 | 0,508 | 113 | 71,2 | 158 | 0,041 | 208 | 0,019 | | |
| 72 | 0,931 | 114 | 0,23 | 159 | 0,035 | 209 | 0,038 | | |
| 74 | 0,451 | 115 | 109 | 160 | 0,097 | 210 | 1,877 | | |
| 75 | 1,830 | 116 | 0,058 | 161 | 0,26 | 211 | 0,154 | | |
| 76 | 5,083 | 117 | 9,0 | 162 | 0,14 | 212 | 3,758 | | |
| 77 | 2,813 | 118 | 0,25 | 163 | 2,97 | 214 | 3,188 | | |
| 79 | 0,820 | 119 | 5,3 | 164 | 0,14 | 215 | 15,610 | | |
| 80 | 2,276 | 120 | 0,071 | 165 | 0,061 | 218 | 2,2 | | |

**3. Inhibición de la actividad de exportación de hierro mediada por ferroportina en un ensayo de respuesta a hierro**

Los niveles de hierro intracelulares se miden indirectamente en este ensayo monitorizando la actividad de un gen indicador de beta-lactamasa (BLA) unido al promotor de ferritina humano y el elemento regulador de hierro asociado (IRE, *iron regulatory element*) contenido dentro de la región no traducida en sentido 5' del ARNm de ferritina. La expresión de ferroportina (Fpn) en una línea celular de este tipo conduce a un eflujo de hierro y niveles de hierro más bajos que los reflejados mediante una actividad menor del gen indicador. Por otro lado, la inhibición del eflujo de hierro mediado por Fpn da como resultado niveles de hierro celular elevados que se detecta como una actividad de gen indicador aumentada. Se sometieron a prueba compuestos de inhibidor de Fpn de bajo peso molecular para determinar efectos dependientes de la dosis en este ensayo de respuesta a hierro *in vitro* tal como se describe a continuación.

La línea celular de HEK-293 n.º 354 se generó mediante integración estable de (i) un constructo de fusión de Fpn-GFP humano insertado en un derivado del plásmido pTRE-Tight-BI inducible por doxiciclina (Clontech, Cat. 631068) y (ii) un gen indicador de BLA-promotor de ferritina humano en un derivado de la línea celular de HEK-293 Tet-ON Advanced (Clontech). Para generar el constructo de gen indicador de ferritin-BLA, se amplificó un fragmento de 1,4 kb del promotor de ferritina H humano mediante PCR a partir del ADN genómico humano (cebador directo 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; cebador inverso 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3') y se insertó delante del gen BLA presente

en el plásmido pcDNA™6.2/cGeneBLAzer™-DEST (Invitrogen, Cat. 12578-043) remplazando de ese modo el promotor de CMV original y colocando el IRE que regula la traducción del gen de ferritina aproximadamente 170 pb en sentido 5' del codón de iniciación del gen indicador. Se recogieron células de n.º 354 a partir de cultivos confluentes a aproximadamente un 80 %, se sembraron a $1{,}8 \times 10^5$ células / ml en medio DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028) que contenía un 10 % de FBS (Clontech, Cat. 631106), 1 % de Penicilina-Estreptomicina, 200 µg / ml de Higromicina B (Invitrogen, Cat. 10687-010), Blasticidina 5 µg / ml, (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 µg / ml de doxiciclina (Clontech, Cat. 631311), 50 µl por pocillo de placas recubiertas con PDL de 384 pocillos y se cultivaron a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Después de una incubación durante una noche, 10 µl / pocillo de series de dilución de los compuestos de prueba se añadieron por cuadruplicado y las placas se incubaron adicionalmente durante una noche a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Se lavaron las células 3 veces con HBSS dejando 25 µl por pocillo. La actividad de BLA se detectó añadiendo 5 µl / pocillo del reactivo de GeneBlazer CCF4-AM (Invitrogen, Cat. K1085) a las células. Después de la incubación de las placas en la oscuridad a 18 ºC durante 60 min, se midieron señales de fluorescencia azul y verde en un lector de placas de fluorescencia Safire2 (Tecan) con excitación a 410 nm y emisiones a 458 nm (azul) y 522 nm (verde). La relación de fluorescencia azul / verde como una medida de la actividad de BLA se calculó y los valores de $CE_{50}$ se determinaron con las relaciones calculadas de fluorescencia azul / verde tal como se describe para el ensayo de internalización de hepcidina. Los datos de $CE_{50}$ de los inhibidores de Fpn sometidos a prueba se enumeran en la Tabla 3. La $CE_{50}$ de hepcidina en este

ensayo es de 0,096 ± 0,063 µM (n = 37).

**Tabla 3** Se muestran datos de $CE_{50}$ promedio (PROM) de inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el ensayo de respuesta a hierro para mediciones múltiples.

**Tabla 3**

| N.º de Comp. de Ej. | CE50 de BLAzer (uM) |
|---|---|
| 1 | 0,93 |
| 2 | 1,03 |
| 3 | 3,17 |
| 4 | 1,259 |
| 5 | 0,734 |
| 7 | 12,9 |
| 8 | 10,1 |

**Tabla 3 - continuación**

| N.º de Comp. de Ej. | CE50 de BLAzer (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 de BLAzer (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 de BLAzer (uM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 de BLAzer (uM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 8,27 | 93 | 20,55 | 140 | > 20,00 < 50 | 191 | 8,38 |
| 37 | 7,92 | 94 | 0,53 | 141 | 1,11 | 193 | 3,64 |
| 38 | 2,98 | 97 | 1,81 | 144 | 0,47 | 194 | > 3,22 < 50 |
| 39 | 2,90 | 99 | 22,80 | 145 | 4,7 | 195 | 3,55 |
| 40 | 1,45 | 100 | 6,56 | 151 | 0,72 | 196 | 12,72 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 42 | 36,26 | 101 | 2,92 | 152 | 0,17 | 199 | 5,70 |
| 43 | 30,95 | 102 | 1,85 | 154 | 0,74 | 205 | 3,83 |
| 44 | 18,31 | 105 | 2,63 | 155 | 8,17 | 206 | 3,26 |
| 46 | 38,67 | 108 | 4,12 | 156 | 16,13 | 207 | 2,76 |
| 55 | 1,23 | 109 | 2,62 | 158 | 0,62 | 208 | 0,50 |
| 56 | 10,38 | 111 | 0,62 | 159 | 1,16 | 209 | 3,38 |
| 57 | 2,11 | 112 | 13,47 | 160 | 1,91 | 211 | 6,1 |
| 58 | 1,72 | 114 | 4,45 | 161 | 17,18 | 220 | 17,0 |
| 59 | 1,38 | 116 | 2,79 | 162 | 4,37 | 226 | 2,34 |
| 61 | 37,46 | 118 | 2,69 | 164 | 2,11 | 227 | 24,90 |
| 64 | 4,53 | 120 | 1,60 | 165 | 2,59 | 228 | 2,12 |
| 65 | 32,33 | 122 | 4,33 | 167 | 2,84 | 230 | 6,38 |
| 68 | 10,40 | 123 | 3,04 | 169 | 8,23 | 236 | 12,72 |
| 71 | 1,79 | 126 | 1,26 | 170 | 3,96 | 239 | 0,88 |
| 75 | 6,00 | 127 | 0,42 | 171 | 1,23 | 243 | 1,40 |
| 79 | 0,84 | 128 | 0,097 | 173 | 0,10 | 244 | 3,86 |
| 82 | 0,76 | 129 | 10,56 | 174 | 7,73 | 247 | 3,15 |
| 84 | 13,15 | 131 | 0,75 | 179 | 25,94 | 249 | 1,55 |
| 85 | 18,69 | 132 | 13,94 | 181 | 3,72 | 250 | 0,46 |
| 86 | 22,34 | 134 | 4,09 | 182 | 6,84 | 251 | 2,27 |
| 87 | 16,56 | 135 | > 20,00 < 50 | 183 | 3,58 | 253 | 3,176 |
| 88 | 13,08 | 136 | > 20,00 < 50 | 184 | 1,60 | 256 | 0,628 |
| 89 | 5,05 | 137 | 5,75 | 186 | 4,94 | 257 | 0,636 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 90 | 4,03 | 138 | 1,72 | 188 | > 39,07<br>< 50 | 258 | 2,525 |
| 92 | 17,78 | 139 | > 20,00<br>< 50 | 189 | 3,10 | 265 | 1,998 |
| | | | | | | 273 | 3,604 |
| | | | | | | 274 | 1,122 |
| | | | | | | 277 | 0,17 |

**4. Internalización de ferroportina y ensayo de degradación**

La línea celular de HEK-293 n.º 354 (que se describe en el ejemplo 3) se usó para medir la capacidad de los compuestos para inducir la internalización y degradación de ferroportina (Fpn) mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). El cultivo de células de HEK-293 n.º 354 células en medios que contenían doxiciclina indujo la expresión de la proteína de fusión de Fpn-GFP humana sobre la superficie celular. Datos de 10 experimentos independientes mostraron que el cultivo de células de HEK n.º 354 durante 48 h en presencia de 4 µg / ml de doxiciclina indujo, como promedio, un 42,6 % ± 6,4 % de células Fpn-GFP-positivas. Se sometieron a prueba Compuestos de inhibido de Fpn de bajo peso molecular para determinar los efectos dependientes de la dosis sobre la intensidad de fluorescencia media (IFM) Fpn-GFP sobre la Línea celular de HEK-293 n.º 354, tal como se describe a continuación.

Células de HEK n.º 354 se recogieron a partir de cultivos confluentes a aproximadamente un 80 %, se sembraron a $0,6 \times 10^6$ células / ml en medio DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028) que contenía un 10 % de

FBS (Clontech, Cat. 631106), 1 % de Penicilina-Estreptomicina (Invitrogen, Cat. 15140-122), 200 µg / ml de Higromicina B (Invitrogen, Cat. 10687-010), Blasticidina 5 µg / ml, (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 µg / ml de doxiciclina (Clontech, Cat. 631311), 50 µl por pocillo de placas de 384 pocillos (Greiner; Cat. 781091) y se cultivaron a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Después de una incubación durante una noche, se añadieron 10 µl / pocillo de series de dilución de los compuestos de prueba por cuadruplicado y las placas se incubaron adicionalmente durante una noche a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Se lavaron las células una vez con tampón FACS (PBS que contenía un 1 % de FBS, EDTA 2 mM y 0,05 % de $NaN_3$), se recogieron en tampón FACS con 0,5 µg / ml de yoduro de propidio (Sigma, Cat. P4864) y se analizaron en un citómetro de flujo (CANTO$^{tm}$ II, BD Biosciences) equipado con muestreador de alto rendimiento. Células vivas de HEK n.º 354 se encerraron como población negativa para yoduro de propidio y se analizaron para determinar la expresión de Fpn-GFP. Se calculó la IFM de Fpn-GFP de > 2000 células vivas para cada dilución de compuesto usando FlowJo (Tree Star's, Oregón) y se calculó la potencia de los inhibidores de Fpn para inducir la internalización y degradación de Fpn-GFP tal como se describe para el ensayo de internalización de hepcidina. Los datos de $CE_{50}$ de los inhibidores de Fpn que se sometieron a prueba en el ensayo de internalización y degradación de ferroportina mediante FACS se enumeran en la Tabla 4. El valor de $CE_{50}$ promedio de hepcidina en este ensayo es de 0,004 ± 0,002 µM.

**Tabla 4** Se muestran datos de $CE_{50}$ promedio (PROM) de inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el ensayo de internalización y degradación de ferroportina para mediciones múltiples.

**Tabla 4**

| N.º de Comp. de Ej. | CE50 (uM) |
|---|---|
| 1 | 0,22 |
| 2 | 0,63 |
| 3 | 1,84 |
| 4 | 1,198 |
| 5 | 0,549 |
| 7 | 1,89 |
| 8 | 1,13 |

**Tabla 4 - continuación**

| N.º de Comp. de Ej. | CE50 (µM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 (µM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 (µM) | N.º de Comp. de Ej. | CE50 (µM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 40 | 0,81 | 137 | 11,073 | 171 | 0,571 | 211 | 4,43 |
| 55 | 1,029 | 138 | 0,678 | 171-B | 0,319 | 213 x 3 HCl | 4,14 |
| 58 | 0,387 | 139 | > 20,0 < 50 | 173 | 0,071 | 220 | 3,82 |
| 82 | 0,689 | 140 | > 20,0 < 50 | 174 | 3,960 | 226 | 0,49 |
| 94 | 0,22 | 141 | 0,290 | 175 | 12,452 | 227 | 1,58 |
| 109 | 0,885 | 142 | 39,745 | 176 | 16,985 | 228 | 0,46 |
| 111 | 0,075 | 144 | 0,043 | 179 | 1,207 | 228-B | 0,22 |
| 112 | 3,775 | 145 | 1,245 | 181 | 0,930 | 230 | 0,95 |
| 113 | 41,330 | 148 | 1,050 | 182 | 23,692 | 231 | 8,33 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 114 | 2,956 | 151 | 0,523 | 183 | 1,850 | 236 | 2,16 |
| 115 | 38,250 | 152 | 0,071 | 184 | 1,188 | 239 | 0,32 |
| 116 | 0,590 | 154 | 0,130 | 186 | 5,059 | 243 | 0,51 |
| 117 | > 25,0 < 50 | 155 | 3,954 | 188 | 35,985 | 244 | 1,69 |
| 118 | 4,908 | 156 | 12,110 | 189 | 0,679 | 247 | 2,18 |
| 120 | 0,530 | 157 | 7,862 | 191 | 2,512 | 249 | 0,95 |
| 122 | 3,015 | 158 | 0,325 | 193 | 3,946 | 250 | 0,60 |
| 123 | 4,507 | 159 | 0,757 | 193-B | 1,391 | 251 | 1,42 |
| 126 | 0,757 | 160 | 1,287 | 194 | 8,050 | 253 | 1,828 |
| 127 | 0,081 | 161 | 5,300 | 195 | 1,459 | 256 | 0,736 |
| 128 | 0,006 | 162 | 1,412 | 196 | 24,845 | 257 | 0,518 |
| 129 | 4,464 | 163 | 7,411 | 199 | 2,966 | 258 | 1,231 |
| 131 | 0,194 | 164 | 3,207 | 205 | 11,115 | 265 | 1,196 |
| 132 | 2,148 | 165 | 0,587 | 206 | 2,072 | 273 | 1,721 |
| 134 | 5,194 | 166 | > 20,0 < 50 | 207 | 1,608 | 274 | 0,582 |
| 135 | 21,210 | 167 | 1,462 | 208 | 0,15 | 277 | 0,069 |
| 136 | 17,860 | 169 | 4,121 | 209 | 2,440 | | |

**5. Ubiquitinización y degradación de ferroportina**

Se sabe que la exposición de células que expresan ferroportina (Fpn) a hepcidina desencadena la ubiquitinización y posterior internalización y degradación de Fpn (Qiao, 2012). El potencial de los inhibidores de Fpn para inducir la ubiquitinización y degradación de Fpn se investigó con un ensayo de

inmunoprecipitación usando la línea celular de macrófago de ratón J774 que expresa Fpn tras tratamiento con hierro.

Las células J774 (DSMZ, Cat. ACC170) se sembraron a $0,8 \times 10^6$ células / ml en 15 ml de medio (DMEM Gibco Cat. 11971-025, 10 % de FBS inactivado térmicamente Gibco Cat. 10500-064, 1 % de Penicilina-Estreptomicina Gibco Cat. 15140-122) que contenía Fe (III) - NTA 200 µM en 10 cm de platos de cultivo tisular (Greiner Cat. 664160) y se hicieron crecer durante una noche a 37 ºC con un 5 % de $CO_2$. Las células se incubaron con hepcidina humana sintética (Bachem, Cat. H-5926) o compuestos de inhibidor de Fpn durante 10 min o 120 min. Se lavaron las células y se lisaron con tampón de lisis helado (Pierce, Life Technologies, Cat. 87787) incluyendo cóctel de inhibidor de proteasa 1X HALT (Life Technologies, Cat. 78429) y yodoacetamida 10 mM (Sigma, Cat. I6125) para estabilidad las proteínas ubiquitinizadas. La inmunoprecipitación se realizó usando el kit Pierce Classic IP (Life Technologies, Cat. 26146) siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, se incubaron 2 mg de proteína en 1,25 ml de tampón de lisis IP mezclando durante 1 h a 4 ºC con perlas de agarosa control para aclarar previamente el lisado y reducir la señal no específica. El lisado no unido a continuación se incubó durante una noche con 12 µg por reacción del anticuerpo F308 anti-Fpn purificado por afinidad que se creó frente a la proteína de fusión GST de los aminoácidos 224 - 308 de Fpn de ratón. Los complejos inmunitarios se capturaron pipeteando 14 µl de proteína Pierce Protein A/G sedimentada más perlas de Agarose (Life Technologies, Cat. 20423) por reacción y se incubó la suspensión durante 1,5 h a 4 ºC con mezclado de extremo sobre extremo suave. Las perlas se lavaron y los

complejos inmunitarios se eluyeron directamente con 75 µl de tampón de muestra SDS NuPAGE LDS (Life Technologies, Cat. NP0007) que contenía DTT (Life Technologies, Cat. NP0009).

Después las muestras de inmunoprecipitación se analizaron por inmunotransferencia de tipo Western usando un antisuero de MTP1 de conejo anti-ratón (Alpha Diagnostic International, Cat. MTP11-A) y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-mono- y poliubiquitinizado (Enzo Lifesciences, Cat. BML-PW8810) para determinar la detección de ferroportina y ubiquitina, respectivamente. Se usaron los conjugados de HRP de cadena ligera de IgG de ratón anti-conejo monoclonal (Abcam, Cat. ab99697) e IgG H&L anti-ratón (Abcam, Cat. ab6789) como anticuerpos secundarios.

Una selección de once inhibidores de Fpn se sometieron a prueba en este ensayo y se compararon con hepcidina. Tal como se muestra en la figura 1 y en la Tabla 5, el tratamiento de células con inhibidores de Fpn llevó a una rápida ubiquitinización dentro de un plazo de 10 minutos (panel superior de la figura 1) y degradación después de 2 horas de Fpn (panel inferior de la figura 1). El grado de degradación de Fpn por los inhibidores de Fpn era comparable al efecto de hepcidina. Sin embargo, el tratamiento con hepcidina dio como resultado Fpn ubiquitinizada con mayor peso molecular en comparación con el tratamiento con inhibidor de Fpn, lo que sugiere una poli-ubiquitinización frente a mono-ubiquitinización por hepcidina frente a inhibidores de Fpn, respectivamente.

**Tabla 5** Resumen de inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el ensayo de ubiquitinización y degradación de Fpn. Los efectos del tratamiento con inhibidores de Fpn sobre la degradación de Fpn y ubiquitinización de Fpn se

evaluaron mediante inspección visual de inmunotransferencias de tipo Western (+ comparable a hepcidina; - sin efecto; + / - efecto intermedio).

**Tabla 5**

| N.º de Comp. de Ej. | Concentración (uM) | Ubiquitinización de Fpn (10 min) | Degradación de Fpn (120 min) |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,12 | + | + |
| 40 | 1,9 | + | + |
| 94 | 0,3 | + | + |
| 111 | 0,3 | + | + |
| 126 | 0,8 | + / - | + |
| 127 | 0,1 | + | + |
| 128 | 0,05 | + | + |
| 152 | 0,04 | + | + / - |
| 167 | 1,5 | + | + |
| 208 | 0,2 | + | + |
| 226 | 0,5 | + | + |
| hepcidina | 0,15 | + | + |

**Figura 1** El inhibidor de Fpn desencadena la ubiquitinización y degradación de Fpn expresada en una línea celular de macrófago de ratón. Las células J774 se incubaron durante una noche con Fe (III) - NTA para inducir la expresión de Fpn. Las células se trataron a continuación con unas concentraciones de $CI_{50}$ de aproximadamente 10 veces, según se determina en el ensayo de internalización de hepcidina (véase la Tabla 1), de hepcidina (Hepcidina, 150

nM) o inhibidores de Fpn Compuesto de Ejemplo con n.º 208 (210 nM), Compuesto de Ejemplo con n.º 167 (1,5 µM), Compuesto de Ejemplo con n.º 127 (120 nM), Compuesto de Ejemplo con n.º 152 (40 nM) durante 10 o 120 min antes de la recogida e inmunoprecipitación con el anticuerpo anti-Fpn F308. Las células tratadas con Mock se recogieron después de 120 min (control).

La inmunotransferencia de immunoprecipitados con el anticuerpo anti-Fpn MTP1 reveló la desaparición de ferroportina 120 min después del tratamiento con los inhibidores de Fpn, hasta un alcance similar al mostrado en la muestra tratada con hepcidina (panel superior). La ubiquitinización rápida de Fpn se observó 10 min después del tratamiento de células con inhibidores de Fpn y hepcidina. Los patrones de peso molecular de proteína se indican a la izquierda en kD.

**6. Inhibición del eflujo de hierro mediante inhibidores de ferroportina**

La actividad de hepcidina y compuestos de inhibidor de ferroportina referente a su capacidad para bloquear la exportación de hierro a través de la ferroportina se sometió a prueba en células T47D (ECACC, Cat. 85102201) tal como se describe a continuación.

Las células se sembraron en placa en placas de 24 pocillos (Greiner, Cat. 662160) que contenían 350.000 células / pocillo y se incubaron durante una noche con $^{58}Fe$ 100 µM (sulfato de $^{58}Fe$ (II), Vifor Pharma lote n.º ROR 3085) en ácido L-ascórbico 500 µM (Sigma Aldrich, Cat. 795437) que contenía crecimiento medio. Se lavaron las células una vez con 500 µl de tampón de captación de hierro (IUB; PIPES 40 mM, Cat. P1851, glucosa monohidrato 10 mM, Cat. 49158, cloruro de sodio 260 mM, Cat. 71379, cloruro de potasio 20

mM, Cat. P9541, Sulfato de magnesio 2 mM, Cat. 63138, Sigma Aldrich), a continuación, una vez con tampón de eliminación (2 min de incubación, BPDS 100 µM, Cat. 11890 y $Na_2S_2O_4$ 500 µM, Cat. 157953, Sigma Aldrich, en IUB) y de nuevo dos veces con IUB. Una dilución en serie de hepdicina (Bachem) o inhibidores de ferroportina (4 µM - 0,0064 µM, dilución de 5 veces) se añadió en un volumen total de 0,6 ml por pocillo. Las células se incubaron a 37 ºC con un 5 % de CO2 durante 20 h. Los sobrenadantes se recogieron y se midió el $^{58}Fe$ usando espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS, Thermo Scientific, Elemento 2). Los sedimentos se recogieron para mediciones de la concentración de proteína. Los resultados están representados como ng de $^{58}Fe$ en el sobrenadante por mg de proteína en lisados celulares. El Compuesto de Ejemplo con n.º 127 inhibía el eflujo de hierro con potencia similar al ligando de Fpn endógeno hepcidina (figura 2).

**Figura 2** Inhibición del eflujo de hierro representativa de Hepcidina ($CI_{50}$: 0,086 µM) y Compuesto de Ejemplo con n.º 127 ($CI_{50}$: 0,080 µM).

**7. Hipoferremia en ratones no tratados previamente**

La inyección de hepcidina sintética en ratones no tratados previamente de tipo salvaje (WT) dio como resultado una reducción de los niveles de hierro en suero (40 - 50 % del control de vehículo) con un efecto máximo a las 3 - 4 horas tras el tratamiento (Rivera, 2005; figura 3A). Estos datos sugieren que la hepcidina inyectada se une a y desencadena la internalización de ferroportina (Fpn) en enterocitos y esplenocitos duodenales, causando una rápida caída en el hierro en suero. De forma análoga, los inhibidores de Fpn de bajo peso molecular administrados por vía oral reducían los niveles de hierro en suero de ratones WT C57BL/6 de una manera dependiente de la dosis (figura 3B) con

una eficacia comparable a la hepcidina. Estos datos validaban el uso de ratones WT como modelo simple y fiable para someter a prueba la eficacia aguda de los inhibidores de Fpn *in vivo*.

Ratones C57BL/6 hembra (Janvier, Francia) con una edad de 9 semanas se alimentaron con una dieta estándar (Harlan Provimi Kliba 3436) y se trataron por vía oral (p.o.) con compuestos o la cantidad correspondiente de vehículo a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. Los inhibidores de Fpn se formularon en un 0,5 % de metilcelulosa / agua o un 20 % de cremophor EL / agua y se dosificaron p.o. en ratones a 10, 30 o 100 mg/kg de peso corporal. Tres horas más tarde, los ratones se anestesiaron de manera pre-terminal en cámaras de isoflurano y se extrajo sangre mediante sangrado retro-orbital. Los ratones se sacrificaron mediante dislocación cervical y se extrajeron los bazos, hígados y duodenos y se usaron para análisis de biomarcador. Todos los experimentos se han llevado a cabo en cumplimiento con la licencia aprobada por las autoridades veterinarias responsables. El suero se aisló mediante centrifugación de sangre en microrrecipientes que contenían gel, y hierro en suero se determinó mediante el ensayo de hierro MULTIGENT (Abbott Diagnostics, 6K95). Se usaron ocho ratones por grupo y se realizó ANOVA de una vía con prueba de comparación múltiple de Bonferroni para analizar las diferencias estadísticas entre los grupos experimentales. La eficacia de los inhibidores de Fpn seleccionados en ratones WT C57BL/6 se muestra en la Tabla 6.

**Figura 3** Reducción del hierro en suero inducida por hepcidina e inhibidor de ferroportina de acuerdo con el Compuesto de Ejemplo 94 (el Compuesto de Ejemplo con n.º 94).

**A** Cinética del hierro en suero en ratones C57BL/6 no tratados previamente inyectados con hepcidina sintética (5 mg/kg) por vía intraperitoneal (i.p.) durante el tiempo indicado. * - ***- indican reducción estadísticamente significativa del hierro en suero en comparación con ratones tratados con PBS.

**B** Niveles de hierro en suero en ratones C57BL/6 no tratados previamente tratados con las cantidades indicadas o bien de hepcidina (i.p.) o bien del Compuesto de Ejemplo 94 (el Compuesto de Ejemplo con n.º 94). (p.o.) durante 3 h.

**Tabla 6** Eficacia de inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el modelo de hiperferremia de ratón no tratado previamente.

Reducción del hierro en suero inducida por inhibidores de ferroportina seleccionados dosificados p.o. en ratones WT C57BL/6 no tratados previamente a 10, 30 y 100 mg/kg. La reducción relativa del hierro en suero a las 3 h tras la dosificación se calculó restando el promedio de los valores de hierro en suero de animales dosificados con el inhibidor de Fpn del de animales tratados con vehículo. La diferencia en los valores de hierro en suero promedio entre grupos tratados con vehículo y compuesto a continuación se dividió entre el promedio de hierro en suero del grupo de control de vehículo y se enumeró como porcentaje.

**Tabla 6**

| | **Reducción del hierro en suero a las 3 h (%)** | | |
|---|---|---|---|
| **N.º de Comp. de Ej.** | **Dosis 10 mg/kg** | **Dosis 30 mg/kg** | **Dosis 100 mg/kg** |
| 1 | 0 | 28 | 51 |
| 2 | 9 | 26 | 50 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12 | 15 | 20 | 45 |
| 39 | 10 | 20 | 35 |
| 40 | 10 | 30 | 50 |
| 55 | 0 | 20 | 55 |
| 58 | 20 | 30 | 40 |
| 90 | 0 | 0 | 40 |
| 94 | 30 | 50 | 80 |
| 118 | 8 | 24 | 49 |
| 126 | 7 | 23 | 62 |
| 127 | 17 | 47 | 54 |
| 137 | -2 | 14 | 25 |
| 154 | 13 | 35 | 56 |
| 159 | 4 | 26 | 60 |
| 167 | 19 | 17 | 34 |
| 171 | 10 | 42 | 61 |
| 193 | 13 | 11 | 31 |
| 208 | 50 | 65 | 73 |
| 228 | 13 | 26 | 55 |
| 239 | 12 | 20 | 51 |
| 250 | 5 | 18 | 40 |
| 277 | 6 | 21 | 54 |

**8. Prevención de la absorción de hierro en ratas anémicas**

Para evaluar la eficacia *in vivo* de los inhibidores de ferroportina (Fpn)

para bloquear la absorción de hierro, se sometieron a prueba una serie de inhibidores de Fpn en un modelo de rata anémica para determinar la absorción de hierro. Ratas Wistar (3 - 4 semanas de edad, n = 5, Janvier Labs) se alimentaron con una dieta baja en hierro (Provimi-Kliba, Cat. 2039) hasta que sus valores de hemoglobina (Hb) alcanzaron 7 - 8 g/dl un día antes de la dosificación de los compuestos de inhibidor de Fpn. Una hora antes de la administración oral de 0,5 mg/kg de sulfato ferroso, se dosificaron por vía oral compuestos de prueba formulados en metil celulosa o Cremophor. Se tomaron muestras de sangre mediante punción en la vena de la cola una hora antes de la administración de hierro (-1 h), inmediatamente tras la dosificación de los inhibidores de Fpn (0 h) y una hora (1 h), tres horas (3 h) y ocasionalmente hasta 6 horas (6 h) tras la dosificación de los compuestos de prueba. Se midieron los niveles de hierro en suero (Abbott Diagnostics, Cat. 6K95) y se calculó la inhibición del aumento de hierro en suero tres horas tras la dosificación del compuesto de prueba como una medida de la eficacia de los inhibidores de Fpn en el bloqueo de la absorción de hierro (Tabla 7). Tal como se muestra en la figura 4, la administración oral del inhibidor de Fpn Compuesto de Ejemplo con n.º 55 a 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg reducía los niveles de hierro en suero en un 54 %, un 72 % y un 89 %, respectivamente, tres horas tras la dosificación de hierro en comparación con los niveles de hierro en suero de animales de control de vehículo antes de la dosificación de hierro y corregidos para los niveles de hierro en suero de valor basal en animales tratados con vehículo que no recibieron una dosis de hierro.

**Tabla 7** inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el modelo de rata anémica para determinar la inhibición de la absorción de hierro. Se muestran valores de

inhibición relativos (%) de los niveles de hierro en suero, corregidos para niveles de hierro en suero de valor basal promedio del grupo control que no recibieron una dosis de hierro oral, en comparación con los grupos control tratados con vehículo antes de la dosificación de hierro. Se muestran los valores promedio de los grupos (n = 5) tratados con las dosis indicadas de inhibidor de Fpn. Se indican las diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de 2 vías con prueba posterior de Bonferroni) observadas entre los grupos tratados con compuesto y grupos tratados con vehículo (*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$).

**Figura 4** Bloque dependiente de la dosis de la absorción de hierro en ratas anémicas por el inhibidor de Fpn Compuesto de Ejemplo con n.º 55. Una hora antes de la administración oral de una dosis de sulfato ferroso (0,5 mg/kg), el Compuesto de Ejemplo con n.º 55 se administró por vía oral o bien a 3 mg/kg (línea azul claro), 10 mg/kg (línea verde) o 30 mg/kg (línea azul oscuro). La dosificación del Compuesto de Ejemplo con n.º 55 condujo a una inhibición estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y dependiente de la dosis del aumento del hierro en suero observada 3 horas tras la dosificación de hierro en animales tratados con vehículo (línea de color rojo). Se muestran los niveles de hierro basales en suero en el grupo tratado con vehículo que no recibieron una dosis de hierro también (línea negra). Los promedios con desviaciones estándar están representados para cada grupo de tratamiento e instante de tiempo.

**Tabla 7**

| | Inhibición del hierro en suero (%) a las 3 h | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **N.º de Comp. de Ej.** | **Dosis 1 mg/kg** | **Dosis 3 mg/kg** | **Dosis 10 mg/kg** | **Dosis 30 mg/kg** | **Dosis 100 mg/kg** |
| 1 | nd | 2,1 | 42,6 ** | 64,9 *** | nd |
| 2 | nd | -3 | 29 ** | 57 *** | nd |
| 40 | nd | nd | 32 ** | 53 *** | 97 *** |
| 55 | nd | 54 *** | 72 *** | 91 *** | 109 *** |
| 58 | nd | nd | nd | 64 *** | 95 *** |
| 94 | 59 *** | 0 | 70 *** | nd | nd |
| 127 | nd | -8 | 47 *** | 79 *** | nd |
| 154 | nd | 22 * | 16 | 58 *** | nd |
| 159 | nd | 21 ** | 32 *** | 71 *** | nd |
| 167 | nd | -39 *** | -34 *** | 47 *** | nd |
| 171 | nd | -3 | 16 ** | 34 *** | nd |
| 208 | nd | 59 *** | 86 *** | 109 *** | nd |

**9. Corrección de hiperferremia en ratones deficientes en beta2-microglobulina**

Las mutaciones en genes implicados en la detección de reservas de hierro sistémicas, tales como hepcidina (Hamp1), proteína de hemocromatosis (HFE), hemojuvelina (HJV) y receptor de transferrina 2 (TFR2) provocan sobrecarga de hierro en ratones y el hombre. Las moléculas de HFE, HJV y TFR2 en los hepatocitos son necesarias para señalizar la producción de hepcidina apropiada y su deficiencia da como resultado niveles de hepcidina

fisiopatológicamente bajos y una absorción de hierro excesiva. Las mutaciones de HFE es la causa más frecuente de la hemocromatosis hereditaria (HH) en adultos caucásicos. HFE es una molécula de membrana de tipo MHC de clase I que se asocia con beta 2-microglobulina y participa en la regulación transcripcional de hepcidina a través de la ruta de receptor de proteína morfogenética ósea (BMPR). Los ratones HFE-/- tienen niveles de hepcidina disminuidos, desarrollan hiperferremia y altos niveles de hierro hepáticos, lo que los hace un modelo animal adecuado para estudiar la sobrecarga de hierro en los seres humanos (Zhou, 1998). Los ratones deficientes en beta 2-microglobulina (b2m-/-) desarrollan hiperferremia y hemocromatosis de manera similar a los animales HFE-/-, ya que la beta 2-microglobulina es necesaria para la expresión de superficie celular y la función de HFE (Rothenberg y Voland, 1996). Debido a falta de disponibilidad de los ratones HFE-/-, se usaron ratones b2m-/- como modelo de sobrecarga de hierro. Un estudio piloto confirmó que los ratones HFE-/- y b2m-/- tienen un metabolismo similar de los parámetros relacionados con el hierro.

Ratones b2m-/- homocigotos se suministraron por Jackson Laboratories (B6.129P2-B2mtm1Unc/J, número de inventario: 002087) a la edad de 6 a 7 semanas y se alimentaron con una dieta estándar (Harlan Provimi Kliba 3436) a voluntad. Ratones WT C57BL/6 agrupados por edad y género se suministran por Charles River. Para estudiar los efectos agudos de los inhibidores de ferroportina (Fpn) en la sobrecarga de hierro se trataron ratones b2m-/- con compuestos o la cantidad correspondiente de vehículo a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. Los compuestos de inhibidor de Fpn se formularon en un 0,5 % de metilcelulosa / agua o un 20 % de cremophor EL / agua y se

dosificaron p.o. en ratones a 50 mg/kg de peso corporal. Los controles WT solo vehículo. Tres horas más tarde, los ratones se anestesiaron pre-terminalmente en cámaras de isoflurano y se extrajo sangre mediante sangrado retro-orbital. Los ratones se sacrificaron mediante dislocación cervical y se extrajeron los bazos, hígados y duodenos y se usaron para análisis de biomarcador. Todos los experimentos se han realizado en cumplimiento con la licencia aprobada por las autoridades veterinarias responsables. El suero se aisló mediante centrifugación de sangre en microrrecipientes que contenían gel (BD Biosciences) y se determinó el hierro en suero mediante el ensayo de hierro MULTIGENT (Abbott Diagnostics, Cat. 6K95). Se usaron de cuatro a nueve ratones por grupo y la se aplicó ANOVA de una vía con prueba de comparación múltiple de Bonferroni para analizar las diferencias estadísticas entre los grupos experimentales.

Para investigar los efectos de los inhibidores de Fpn Compuesto de Ejemplo con n.º 40 y Compuesto de Ejemplo con n.º 94 en condiciones de sobrecarga de hierro, se dosificaron ratones b2m-/- o controles WT con inhibidores de Fpn o vehículo durante 3 h. Debido a su deficiencia genética, los ratones b2m-/- tratados con vehículo mostraron niveles de hierro en suero significativamente más altos en comparación con los ratones WT (figura 5, promedio de grupo de 60 μM en A y 56 μM en B). El tratamiento de ratones b2m-/- con el Compuesto de Ejemplo con n.º 40 o el Compuesto de Ejemplo con n.º 94 a 50 mg/kg durante 3 h corrigió el hierro en suero elevado hasta los niveles observados en los controles WT. Estos datos demostraron la eficacia aguda de los inhibidores de ferroportina de bajo peso molecular en un modelo pertinente de enfermedad. La corrección del hierro en suero se observó en

estudios adicionales como se resume en la Tabla 8.

**Figura 5** La corrección completa de los niveles de hierro en suero elevados en ratones b2m-/- por tratamiento con los inhibidores de ferroportina Compuesto de Ejemplo con n.º 40 / metilcelulosa (A.) y Compuesto de Ejemplo con n.º 94 / cremophor EL (B.) durante 3 h.

**Tabla 8** Inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el modelo de ratón deficiente en beta2-microglobulina para bajar los niveles de hierro en suero elevados

Se extrajo sangre 1 (#) o 3 (##) horas tras la administración oral de las dosis indicadas de inhibidores de Fpn a ratones deficientes en beta2-microglobulina y se midieron las concentraciones de hierro en suero. Se muestra la reducción relativa (%) de los niveles de hierro en suero, que se calcularon restando el promedio de valores de hierro en suero de animales dosificados con el inhibidor de Fpn de la de los animales tratados con vehículo. La diferencia en valores de hierro en suero promedio entre grupos tratados con vehículo y grupos tratados con compuesto se dividió a continuación entre el promedio de hierro en suero del grupo de control de vehículo y se enumera como porcentaje. Los valores se enumeran por separado para animales hembra (♀) y macho (♂), debido a que se observó una marcada diferencia dependiente del sexo en la eficacia. Se indican las diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de 2 vías con prueba posterior de Bonferroni) observadas entre grupos tratados con compuesto y grupos tratados con vehículo (*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$).

**Tabla 8**

| | | Reducción de hierro en suero (%) | |
|---|---|---|---|
| **N.º de Comp. de Ej.** | | **Dosis 20 mg/kg** | **Dosis 60 mg/kg** |
| 1 | ♀ | 31 ** | 52 ** |
| | ♂ | 31 ** | 59 ** |
| 2 | ♀ | 27 | 57 ** |
| | ♂ | 29 | 66 ** |
| 40# | ♀ | 0 | 13 |
| | ♂ | 35 ** | 32 ** |
| 40# | ♀ | nd | 10 |
| | ♂ | nd | 58 ** |
| 94## | ♀ | nd | 47 |
| | ♂ | nd | 67 |
| 127 | ♀ | 47 *** | 74 *** |
| | ♂ | 21 | 83 ** |
| 208## | ♀ | 9 | 49 *** |
| | ♂ | 44 | 67 ** |

**10. Prevención de la sobrecarga de hierro en ratones deficientes en beta2-microglobulina**

Como resultado de unos niveles de hepcidina disminuidos y una absorción de hierro aumentada en el intestino, ratones (b2m-/-) deficientes en beta2-microglobulina tomando una dieta estándar acumulan cantidades

excesivas de hierro en hígado, corazón y páncreas. Un estudio piloto mostró que la carga de hierro en el hígado en b2m-/- comienza a una edad de 3 - 4 semanas y que los niveles de hierro en el hígado llega hasta 4 veces el contenido en hierro en el hígado de los ratones de tipo natural (WT) a una edad de 6 semanas. Además, alimentar ratones b2m-/- de 3 semanas de edad con una dieta con un bajo contenido en hierro (LID) inmediatamente después del destete previno una carga de hierro en el hígado para la edad de 6 - 7 semanas. Se investigó la eficacia de los inhibidores de Fpn para prevenir la acumulación de hierro en el hígado en ratones b2m-/-. Ratones b2-/- de tres semanas de edad alimentados LID se dosificaron con, o bien inhibidor de Fpn o bien vehículo (metilcelulosa; 10 ml/kg). Los ratones tenían acceso a agua para beber suplementada con sulfato de $^{58}$Fe (II)-sulfato 1 mM y ácido ascórbico 10 mM. La dosificación de inhibidor de Fpn o vehículo seguido de la exposición a agua que contenía hierro se repitió durante 14 días. Los ratones se sacrifican y se analizaron los contenidos en hierro en el hígado y bazo por ICP-OES (todos los isótopos del hierro) y el tejido hepático también se analiza para determinar la concentración de $^{58}$Fe (ICP-MS). Los datos resumidos en la Tabla 9 ilustra que la dosificación oral de inhibidores de Fpn durante dos semanas previno la carga de hierro en el hígado en ratones b2m-/- y aumentó las concentraciones de hierro en el bazo, indicando la inhibición de ferroportina tanto en el intestino como en el bazo.

Estos datos demostraron la eficacia de un inhibidor de ferroportina de bajo peso molecular para prevenir sobrecarga de hierro en el hígado en ratones b2-/-, que proporciona una prueba del concepto en un modelo pertinente de enfermedad.

**Tabla 9** Inhibidores de Fpn sometidos a prueba en el modelo de ratón deficiente en beta2-microglobulina para determinar la inhibición de sobrecarga de hierro en el hígado.

Se extrajeron los hígados y bazos después de un tratamiento de 14 días (p.o.; b.i.d) de ratones deficientes en beta2-microglobulina con las dosis indicadas de inhibidores de Fpn. Las concentraciones de hierro en el tejido de hígado y bazo totales se midieron usando ICP-OES y las concentraciones en el hígado de $^{58}Fe$ se determinaron con ICP-MS. Se muestran Cambios relativos (%) de los niveles de hierro en el tejido, que se calcularon mediante normalización de la diferencia entre los promedios de los valores de hierro en tejido de animales dosificados con los inhibidores de Fpn y aquellos de los animales tratados con vehículo con el promedio de los controles de vehículo. Los valores se enumeran por separado para animales hembra (♀) y macho (♂), debido a que se observó una marcada diferencia dependiente del sexo en la eficacia. Se indican las diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de 2 vías con prueba posterior de Bonferroni) observadas entre los grupos tratados con compuestos y grupos tratados con vehículo (*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$). nd, no determinado; na, no disponible.

**Tabla 9**

| **N.º de Comp. de Ej.** | | **Aumento del hierro en el bazo total (%)** | | **Reducción del hierro en el hígado total (%)** | | **Reducción del hierro en el hígado $^{58}Fe$ (%)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Dosis (mg/kg)** | | | | | |
| | | **20** | **60** | **20** | **60** | **20** | **60** |
| 1 | ♀ | 21 | 65 | -1 | 15 | 4 | 59 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ♂ | 28 | 49 | 16 | 25 | -8 | 22 |
| 2 | ♀ | 13 | 1 | 26 | 45 | 60 ** | 77 *** |
| | ♂ | 18 | -20 | 10 | 28 | 24 | 70 |
| 40 | ♀ | 50 * | 85 *** | 32 | 67 * | 44 | 80 * |
| | ♂ | 25 | 24 | 31 | 69 *** | 53 * | 81 *** |
| 40 | ♀ | nd | 9 | nd | 66 | nd | 67 |
| | ♂ | nd | 36 | nd | 85 ** | nd | 95 ** |
| 94 | ♀ | nd | 65 | nd | 57 | nd | na |
| | ♂ | nd | 41 | nd | 79 | nd | na |
| 127 | ♀ | 71 * | 51 | -38 | 2 | 34 | 63 *** |
| | ♂ | -7 | -16 | 50 ** | 65 *** | 71 *** | 73 *** |
| 208 | ♀ | 56 ** | 150 *** | 15 | 8 | 71 * | 87 ** |
| | ♂ | 21 | 43 | 41 | 84 ** | 58 | 94 ** |

**11. <u>Mejora de anemia, eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro en un modelo de ratón de β-talasemia intermedia</u>**

La β-talasemia es anemia hereditaria provocada por mutaciones en el gen de β-globina de la hemoglobina, dando como resultado glóbulos rojos anómalos con una vida disminuida. La forma más severa, la talasemia mayor, requiere transfusiones de sangre que dan como resultado una sobrecarga de hierro secundaria. Los pacientes con talasemia intermedia tienen una anemia independiente de transfusión moderada pero siguen desarrollando sobrecarga de hierro debido a una eritropoyesis ineficaz y represión crónica de la producción de hepcidina.

Tal como se muestra en los ejemplos previos, los inhibidores de

ferroportina (Fpn) orales, de manera similar a la hepcidina, bloqueaban la exportación de hierro mediada por ferroportina desde las células *in vitro* y tras la dosificación en ratones de tipo natural reducían de manera transitoria el hierro en suero. Basándose en estos hallazgos y estudios publicados (Schmidt P. J., et al, *Blood* 2013, Guo S, et al, JCI, 2013 y Casu C. et al, *Blood*, 2016) se examinaron los inhibidores de Fpn con respecto a su capacidad para prevenir la carga de hierro y mejorar la eritropoyesis en la talasemia intermedia restringiendo la absorción de hierro y la reutilización a partir de eritrocitos senescentes. La eficacia de los inhibidores de Fpn se investigó usando un modelo de ratón de β-talasemia independiente de transfusión. Ratones con deleción heterocigota de los genes de globina β 1 y β 2 (denominados ratones Hbb th3/+) desarrollan anemia independiente de transfusión, eritropoyesis ineficaz, esplenomegalia y sobrecarga secundaria de hierro en bazo, hígado y riñones. Ratones Hbb th3/+ heterocigotos se suministraron por Jackson Laboratories (B6; 129P-Hbb-b1tm1Unc Hbb-b2tm1Unc/J, número de inventario: 002683) con una edad de 8 - 18 semanas y durante los experimentos se alimentaron con una dieta baja en hierro (Harlan Provimi Kliba 2039, 13,4 ppm Fe) a voluntad. Los ratones Hbb th3/+ se dosificaron dos veces al día o bien con compuesto a 20 o 60 mg/kg o bien con metilcelulosa (10 ml/kg, Sigma, Cat. 274429) como vehículo. Entre ambas dosis, los ratones tenían acceso a agua para beber suplementada con sulfato de $^{58}$Fe (II) 1 mM (Vifor Pharma, n.º de lote ROR 3096) y ácido ascórbico 10 mM (Sigma, Cat. 795437) durante 6 h. La concentración de sulfato de $^{58}$Fe (II) suministrada en el agua para beber se ha ajustado para sustituir la ingesta de la dieta de roedor estándar con un contenido en hierro de 250 ppm. Se proporcionó agua sin sulfato de $^{58}$Fe (II) y

ácido ascórbico durante las 18 h restantes. La dosificación de inhibidores de Fpn o vehículo seguido de exposición a agua que contenía hierro se repitió durante 20 a 46 días en experimentos individuales.

Como se mostró previamente en ratones de tipo natural y b2m-/-, los inhibidores de Fpn dosificados durante 3 h en ratones Hbb th3/+ reducían eficazmente los niveles de hierro en suero también en esta cepa de ratón (Tabla 10), demostrando la capacidad de estas pequeñas moléculas para provocar la restricción de hierro.

Los ratones Hbb th3/+ son anémicos con niveles de hemoglobina en el intervalo de 70 - 80 g/l. La administración oral de inhibidores de Fpn en ratones Hbb th3/+ durante dos semanas aumentó significativamente los niveles de hemoglobina en comparación con los ratones tratados con vehículo (Tabla 10). El cambio de los niveles de hemoglobina en el grupo dosificado con compuesto en comparación con el grupo tratado con vehículo alcanzó 19 - 22 g/l antes del final del estudio. Los parámetros hematológicos adicionales se midieron en sangre terminal usando un analizador de células sanguíneas automatizado. El tratamiento de ratones Hbb th3/+ con inhibidores de Fpn aumentó los recuentos de glóbulos rojos, el hematocrito y disminuyó la concentración de reticulocitos y la amplitud de distribución de glóbulos rojos (RDW), indicando una eritropoyesis mejorada. Además, los ratones Hbb th3/+ que recibieron inhibidores de Fpn tenían recuentos de leucocitos significativamente menores en sangre en comparación con el grupo de vehículo, demostrando además el efecto beneficioso de los inhibidores de Fpn en la corrección de parámetros patológicamente alterados en este modelo de enfermedad. Por lo tanto, los inhibidores de Fpn mejoraban significativamente la anemia y corregían la

composición de la sangre en el modelo de ratón de talasemia intermedia.

La eritropoyesis ineficaz de ratones Hbb th3/+ provoca una proliferación excesiva de precursores eritroides en el bazo, conduciendo a esplenomegalia. El tratamiento de ratones Hbb th3/+ con inhibidores de Fpn dio como resultado una reducción significativa en el peso del bazo, destacando por lo tanto el potencial de los inhibidores de Fpn para prevenir la esplenomegalia (Tabla 10).

El efecto de los inhibidores de Fpn sobre la eritropoyesis se estudió analizando el porcentaje de diferenciación de precursores eritroides en médula ósea y bazo usando citometría de flujo y marcadores Ter119 (eBioscience, Cat. 17-5921) y CD44 (BioLegend, Cat. 103028). Las células de médula ósea o bazo aisladas de ratones Hbb th3/+ tratados con inhibidores de Fpn contenían un porcentaje significativamente reducido de los precursores eritroides tempranos proeritroblastos, eritroblasto basófilo y policromático y porcentaje aumentado de eritrocitos madura en comparación con ratones Hbb th3/+ tratados con vehículo (Tabla 10). Estos datos demostraron que los inhibidores de Fpn mejoraban la eritropoyesis ineficaz en ratones Hbb th3/+ y son conforme a los parámetros hematológicos mejorados en sangre.

Los niveles de eritropoyetina en suero en ratones Hbb th3/+ y pacientes con talasemia están regulados por incremente debido a una respuesta de retroalimentación a anemia, hipoxia y eritropoyesis ineficaz (Guo et al. JCI, 2013). Los ratones Hbb th3/+ tratados con inhibidores de Fpn producían significativamente menos eritropoyetina en suero (DuoSet ELISA R&D Systems, Cat. DY959) en comparación con el grupo de vehículo, con la mayor probabilidad como consecuencia de una anemia parcialmente corregida y una eritropoyesis mejorada (Tabla 10).

Los niveles de eritropoyetina elevados en ratones Hbb th3/+ inducían sobreexpresión de ertroferrona, una hormona reguladora eritroide que se sabe que suprime la hepcidina (Kautz L. et al, Nat. Genet., 2014). De acuerdo con la eritropoyetina en suero reducida, la expresión de ARNm de ertroferrona se redujo significativamente en los bazos de ratones Hbb th3/+ tratados con Fpn en comparación con aquellos a los que se administró vehículo solo (Tabla 10). La ertroferrona se produce por precursores de eritrocitos que proliferan masivamente en los bazos de ratones Hbb th3/+ como consecuencia de eritropoyesis extramedular. Por lo tanto, el efecto de los inhibidores de Fpn sobre la expresión de ertroferrona en el bazo está mediado por la eritropoyesis mejorada.

Una demanda de hierro aumentada debido a una eritropoyesis ineficaz y niveles de hepcidina crónicamente bajos en pacientes con talasemia provoca una carga de hierro en los órganos y morbilidades asociadas, tal como carcinoma hepatocelular e insuficiencia cardiaca (Rivella S. *Haematologica*, 2015). Los ratones Hbb th3/+ absorben cantidades excesivas de hierro como consecuencia de niveles de hepcidina inadecuadamente bajos en relación con el alto contenido en hierro en el hígado, bazo y riñón y una expresión de ferroportina aumentada en el duodeno (Gardenghi S., *Blood*, 2007). El contenido en hierro y $^{58}Fe$ en el hígado total en los órganos de ratones Hbb th3/+ tratados o bien con vehículo o bien inhibidores de Fpn se analizaron por espectrometría de emisión óptica por plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) y espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), respectivamente. Las concentraciones de $^{58}Fe$ en los hígados y bazos de ratones Hbb th3/+ dosificados con inhibidores de Fpn eran significativamente

inferiores en comparación con las de los ratones tratados con vehículo, indicando que los inhibidores de Fpn previenen una acumulación de hierro en los órganos (Tabla 10).

Debido a que los inhibidores de Fpn se encuentran sistémicamente disponibles, son capaces de bloquear la exportación de hierro en todos los tejidos que expresan ferroportina, incluyendo duodeno, bazo e hígado. Por consiguiente, se espera que los inhibidores de Fpn eviten la absorción de hierro a partir del duodeno, no obstante, no podrían eliminar el hierro previamente existente en el hígado y el bazo. De hecho, el hierro en el hígado total en ratones tratados con inhibidor de Fpn o vehículo permaneció invariable (no mostrado). De manera importante, los inhibidores de Fpn reducían significativamente la concentración de $^{58}Fe$ en los bazos e hígados de ratones Hbb th3/+, demostrando la capacidad de estas moléculas pequeñas para prevenir la carga de hierro.

Además, se detectaron especies de oxígeno reactivas (ROS) en células de médula ósea usando un indicador fluorescente, CM-$H_2$DCFDA (Thermo Fisher Scientific, Cat. C6827). El análisis citométrico de flujo mostró que los inhibidores de Fpn reducían significativamente las ROS en células eritroides maduras en comparación con los ratones Hbb th3/+ tratados con vehículo (Tabla 10).

Estos datos demostraron la capacidad de modificación de enfermedad de los inhibidores de ferroportina de bajo peso molecular administrados por vía oral en la mejora de la anemia y eritropoyesis ineficaz, también en la reducción de la esplenomegalia y la prevención de una carga de hierro adicional en el hígado y el bazo en un modelo de enfermedad de β-talasemia intermedia.

**Tabla 10**

| **Parámetro** | **N.º de Comp. de Ej.1** | **N.º de Comp. de Ej. 2** | **N.º de Comp. de Ej. 40** | **N.º de Comp. de Ej. 127** |
|---|---|---|---|---|
| Disminución del hierro en suero mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 49 / 66 % | 50 / 69 % | 28 / 58 % | 68 / 81 % |
| Corrección de anemia en el día 20 - 48 mediante 20 / 60 mg/kg | 6 / 20 g/d | 3 / 11 g/l | 6 / 13 g/l | 12 / 20 g/l |
| Aumento de recuentos de eritrocitos en sangre mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 4 / 8 % | 0 / 33 % | 2 / 22 % | 0 / 36 % |
| Disminución de recuentos de reticulocitos en sangre mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 8 / 39 % | 0 / 11 % | 19 / 43 % | 16 / 61 % |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Aumento en el hematocrito mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 0 / 4 % | 0 / 15 % | 0 / 1 % | 3 / 20 % |
| Disminución en RDW mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 3 / 16 % | 0 / 15 % | NA / NA | 19 / 25 % |
| Disminución en recuentos de leucocitos mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 32 / 44 % | 29 / 55 % | 0 / 36 % | 46 / 66 % |
| Disminución en ROS en eritrocitos de médula ósea | 20 / 45 % | 13 / 65 % | NA / NA | NA / 75 % |
| Disminución en el peso del bazo relativo mediante 20 / 60 mg/kg | 23 / 59 % | 16 / 47 % | 23 / 48 % | 40 / 61 % |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Disminución en el contenido en hierro en el bazo $^{58}$Fe mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 14 / 48 % | 13 / 40 % | 19 / 51 % | 43 / 68 % |
| Prevención de la carga de $^{58}$Fe en el hígado mediante 20 / 60 mg/kg | 12 / 40 % | 14 / 47 % | 20 / 48 % | 39 / 59 % |
| Disminución de eritropoyetina en suero mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 64 / 78 % | 4 / 27 % | 6 / 37 % | 32 / 33 % |
| Disminución de ARNm de ertroferrona en bazo mediante 20 / 60 mg/kg de compuesto | 82 / 292 % | 461 / 639 % | NA / NA | 1012 / 3031 % |

Tabla 10. Eficacia de los Inhibidores de ferroportina en un modelo de ratón de talasemia intermedia (ratones Hbb th3/+). Los inhibidores de Fpn indicados se dosificaron dos veces al día durante 20 días (el Compuesto de Ejemplo 1 y 2),

27 días (el Compuesto de Ejemplo 127) o 46 días (el Compuesto de Ejemplo 40). Los datos se expresaron como diferencia con el grupo de control de vehículo para hemoglobina y como % de cambio para el grupo de control de vehículo para todos los demás parámetros mostrados

**Preparación de Compuestos de Ejemplo**

**Detalles Experimentales Generales**

Los reactivos y disolventes (calidad para HPLC) disponibles en el mercado se usaron sin purificación adicional.

Los espectros de RMN de $^{1}H$ se registraron en un espectrómetro de 500 MHz Bruker DRX, un espectrómetro de 250 MHz Bruker DPX o un espectrómetro de 400 MHz Bruker Avance en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) son en partes por millón.

Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice de fase normal sobre sistemas Biotage Isolera usando el gradiente y cartucho SNAP apropiado. Como alternativa, los compuestos se purificaron sobre fase inversa usando sistemas Biotage Isolera con el eluyente de fase inversa y cartucho C18 SNAP apropiado o por HPLC preparativa (si se expone lo contrario).

**HPLC-MS analítica**

**Método A (MET/CR/1673)**

| | |
|---|---|
| Columna | Supelco Ascentis Express (Parte n.º 53802-U) 2,1 x 30 mm, 2,7 µm |
| Temp. de Columna | 40 ºC |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico |

| | | |
|---|---|---|
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0 | 5 |
| | 1,5 | 100 |
| | 1,6 | 100 |
| | 1,61 | 5 |
| Caudal | 1 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración (Shimadzu): 100 - 1000<br>Pos. de Exploración (MS14): 130 - 850 | |

**Método B (MET/CR/1600)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Phenomenex Gemini-NX C18 (Parte n.º 00D-4453-B0)<br>Columna de 2,0 x 100 mm, 3 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, bicarbonato de amon. 2 mM, tamponado a pH 10 | |
| | B, Acetonitrilo | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 5,50 | 100 |

| | | |
|---|---|---|
| | 5,90 | 100 |
| | 5,92 | 5 |
| Caudal | 0,5 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 100 - 1000 | |

**Método C (MET/CR/1416)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Waters Atlantis dC18 (Parte n.º 186001295) 2,1 x 100 mm, 3 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 5,00 | 100 |
| | 5,40 | 100 |
| | 5,42 | 5 |
| Caudal | 0,6 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |

| | |
|---|---|
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 100 - 1000 |

**Método D - (MET/uPLC/AB101)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Phenomenex Kinetix-XB C18<br>(Parte n.º 00D-4498-AN)<br>2,1 x 100 mm, 1,7 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 5,30 | 100 |
| | 5,80 | 100 |
| | 5,82 | 5 |
| Caudal | 0,6 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 1 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 200 - 400 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 850 | |

**Método E - (MET/CR/1278)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Waters Atlantis dC18 (Parte n.º 186001291)<br>2,1 x 50 mm, 3 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 2,50 | 100 |
| | 2,70 | 100 |
| | 2,71 | 5 |
| | 3,50 | 5 |
| Caudal | 1 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración (Shimadzu): 100 - 1000<br>Pos. de Exploración (MS14): 130 - 850 | |

**Método F - MET/CR/0990**

| | |
|---|---|
| Columna | Phenomenex Gemini-NX C18 (00B-4453-B0)<br>2,0 x 50 mm, 3 um |
| Temp. de Columna | 40 ºC |

| | | |
|---|---|---|
| Fase Móvil | A, bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10 | |
| | B, Acetonitrilo | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 1 |
| | 1,80 | 100 |
| | 2,10 | 100 |
| | 2,30 | 1 |
| | 3,50 | 1 |
| Caudal | 1 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 850 | |

**Método G - MET/CR/2044**

| | |
|---|---|
| Columna | Carbono Grafítico Poroso Thermofisher Hypercarb™ 2,1 mm x 50 mm, 3 µm |
| Temp. de Columna | 40 ºC |
| Fase Móvil | A, acetato de amonio 25 mM en agua de calidad para HPLC pH ~ 5 |
| | B, acetato de amonio 25 mM en acetonitrilo de |

| | | |
|---|---|---|
| | calidad para HPLC | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 2 |
| | 4 | 100 |
| | 5 | 100 |
| | 6 | 2 |
| | 6,5 | 2 |
| Caudal | 0,5 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 3 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm escalón: 1 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 850 | |

**Método H - METUPLCMS-A-004**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Acquity UPLC BEH C18<br>2,1 mm X 50 mm, 1,7 µM | |
| Temp. de Columna | Ambiente | |
| Fase Móvil | A, Agua / acetonitrilo, 9 : 1 + 0,1 %<br>de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo / agua, 9 : 1 + 0,1 %<br>de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |

| | | |
|---|---|---|
| | 1,5 | 100 |
| | 1,7 | 100 |
| | 1,8 | 5 |
| | 2,0 | 5 |
| Caudal | 0,7 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 4 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 800 | |

**Método I - METUPLCMS-A-006**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Acquity UPLC HSS T3<br>2,1 mm X 100 mm, 1,8 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, Agua / acetonitrilo, 9 : 1 + 0,1 %<br>de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo / agua, 9 : 1 + 0,1 %<br>de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 5,30 | 100 |
| | 5,80 | 100 |
| | 5,82 | 5 |

| | | |
|---|---|---|
| | 6,00 | 5 |
| Caudal | 0,7 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 4 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 800 | |

**Método J - METUPLCMS-A-007**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Acquity UPLC BEH C18<br>2,1 X 100 mm, 1,7 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, bicarbonato de amonio 2 mM | |
| | B, Acetonitrilo : bicarbonato de amonio 2 mM (95 : 5) | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 5 |
| | 5,30 | 100 |
| | 5,80 | 100 |
| | 5,82 | 5 |
| | 6,00 | 5 |
| Caudal | 0,6 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 4 µl | |
| Detección | | |

| | |
|---|---|
| Señal | UV 215 |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 800 |

**Método K - MET/UPLCMS-A/013**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Acquity UPLC HSS T3<br>2,1 X 100 mm, 1,8 µm | |
| Temp. de Columna | 40 ºC | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico, acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico (90 : 10) | |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico, agua + 0,1 % de ácido fórmico (90 : 10) | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,00 | 30 |
| | 5,30 | 100 |
| | 5,80 | 100 |
| | 5,82 | 30 |
| | 6,00 | 30 |
| Caudal | 0,6 ml / min | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Espectro de PDA | Intervalo: 210 - 420 nm | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 150 - 800 | |

**Método L - MET-THERMOMS-B-015**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | X-bridge C-18<br>250 X 4,6 mm, 5 µm | |
| Temp. de Columna | NA | |
| Vol. de Inyección | 10 µl | |
| Fase Móvil | A, bicarbonato de amonio 2 mM (pH - 10) / pH 10 ajustado usando $NH_3$ liq. | |
| | B, Acetonitrilo | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0,0 | 5 |
| | 10,0 | 100 |
| | 10,5 | 100 |
| | 11,0 | 5 |
| | 12,0 | 5 |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |
| Ajustes de Señal de MSD | Pos. de Exploración: 50 - 1000 | |

**Método M - MET/CR/1410**

| | |
|---|---|
| **Columna** | **Phenomenex Kinetex Core-Shell C18**<br>**(Parte n.º 00D-4601-AN)**<br>**2,1 x 50 mm, 5 µm** |
| **Temp. de Columna** | **40 ºC** |
| **Fase Móvil** | **A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico** |

| | | |
|---|---|---|
| | **B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico** | |
| **Gradiente** | **Tiempo (min)** | **% de compuestos orgánicos (B)** |
| | **0,00** | **5** |
| | **1,20** | **100** |
| | **1,30** | **100** |
| | **1,31** | **5** |
| **Caudal** | **1,2 ml / min** | |
| **Vol. de Inyección** | **3 µl** | |

**HPLC Preparativa - método de pH neutro**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Waters Sunfire C18 (Parte n.º 186003971)<br>30 x 100 mm, 10 um | |
| Temp. de Columna | Temperatura ambiente | |
| Fase Móvil | A, Agua | |
| | B, Acetonitrilo | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0 | 10 |
| | 2 | 10 |
| | 2,5 | 15 |
| | 14,5 | 100 |
| | 15,5 | 100 |
| | 16 | 10 |
| | 17 | 10 |
| Caudal | 40 ml / min | |

| | |
|---|---|
| Vol. de Inyección | 1500 µl |
| Detección | |
| Señal | UV 215 |

**HPLC Preparativa - método preparativo de pH bajo (ácido)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Waters Sunfire C18 (Parte n.º 186003971) 30 x 100 mm, 10 µm | |
| Temp. de Columna | Temperatura ambiente | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,1 % de ácido fórmico | |
| | B, Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0 | 5 |
| | 2 | 5 |
| | 2,5 | 10 |
| | 14,5 | 100 |
| | 15,5 | 100 |
| | 16 | 5 |
| | 17 | 5 |
| Caudal | 40 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 1500 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |

**HPLC Preparativa - método preparativo de pH alto (básico)**

| | | |
|---|---|---|
| Columna | Waters X-bridge C18 (Parte n.º 186003930) 30 x 100 mm, 10 µm | |
| Temp. de Columna | Temperatura ambiente | |
| Fase Móvil | A, Agua + 0,2 % de hidróxido de amonio | |
| | B, Acetonitrilo + 0,2 % de hidróxido de amonio | |
| Gradiente | Tiempo (min) | % de compuestos orgánicos |
| | 0 | 5 |
| | 2,5 | 5 |
| | 16,05 | 95 |
| | 18,2 | 95 |
| | 19,1 | 5 |
| | 20 | 5 |
| Caudal | 40 ml / min | |
| Vol. de Inyección | 1500 µl | |
| Detección | | |
| Señal | UV 215 | |

**Abreviaturas**

| | |
|---|---|
| AcOH | Ácido acético |
| AIBN | 2,2′-Azobis(2-metilpropionitrilo) |
| $BH_3$ | Borano |
| $Boc_2O$ | Dicarbonato de di-terc-butilo |
| $CaCO_3$ | Carbonato de calcio |
| CBz | Benciloxi carbamato |

| | |
|---|---|
| CDI | 1,1'-Carbonildiimidazol |
| $CHCl_3$ | Cloroformo |
| d | Día o días |
| DAST | N-etil-N-(trifluoro-lambda-4-sulfanil)etanamina |
| DBU | 1,8-Diazabiciclоundec-7-eno |
| DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| DCE | 1,2-Dicloroetano |
| DCM | Diclorometano |
| DIAD | Azodicarboxilato de diisopropilo |
| DIPEA | *N,N*-diisoproiletilamina |
| DMAP | *N,N*-dimetilpiridin-4-amina |
| DMF | *N,N*-dimetilformamida |
| $Et_2O$ | Dietil éter |
| EtOAc | Acetato de etilo |
| EtOH | Etanol |
| h | Hora u horas |
| HATU | 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato |
| HCl | ácido clorhídrico |
| HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| IPA | Alcohol isopropílico |
| $K_2CO_3$ | carbonato de potasio |
| $KO^tBu$ | *terc*-butóxido de potasio |
| KHMDS | 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de potasio |
| $KHSO_4$ | bisulfato de potasio |

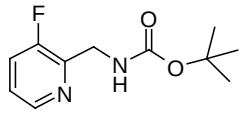
| | |
|---|---|
| $LiAlH_4$ | hidruro de litio y aluminio |
| LiCl | cloruro de litio |
| LiOH | Hidróxido de litio |
| MeCN | Acetonitrilo |
| MeI | yoduro de metilo |
| MeOH | Metanol |
| min | Minuto o minutos |
| MW | Peso molecular |
| $NaBH_4$ | borohidruro de sodio |
| $NaHCO_3$ | hidrógeno carbonato de sodio |
| NaH | Hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) |
| NaOH | hidróxido de sodio |
| NBS | *N*-bromosuccinimida |
| NCS | *N*-clorosuccinimida |
| $NH_4Cl$ | cloruro de amonio |
| Pd / C | Paladio sobre carbono |
| $PdCl_2(dppf)$ | Dicloro[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) |
| $Pd_2dba_3$ | Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) |
| $PPh_3$ | Trifenilfosfina |
| PTSA | ácido p-toluenosulfónico |
| TBME | *terc-butil* metil éter |
| TBSCl | cloruro de terc-butildimetilsililo |
| TEA | Trietilamina |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| TMOF | ortoformiato de trimetilo |

Xantphos 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

**Productos intermedios**

**Esquema A en lo que antecede:**

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (A1)**

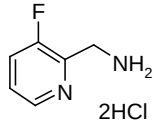


Una suspensión de 3-fluoropiridina-2-carbonitrilo (8,0 g, 6,55 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (15,7 g, 72,07 mmol), TEA (10,05 ml, 72,07 mmol) en EtOH (300 ml) se purgó con $N_2$. Se añadió Pd / C (al 10 % en peso, 0,7 g, 6,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se aclaró con MeOH (100 ml) y los filtrados se retiraron a vacío para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (una elución en gradiente de un 0 - 70 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (11,3 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,41 - 8,31 (m, 1H), 7,65 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 226,9 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina (A2)**



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo **(A1)** (11,3 g, 47,45 mmol) y HCl 12 M (59,3 ml, 711,72 mmol) en MeOH (150 ml) a 40 ºC durante 2 h, dio el compuesto del

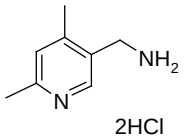
título (9,7 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,7, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 126,9 $[M + H]^+$

**Esquema B en lo que antecede:**

**Clorhidrato de (4, 6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (B1)**



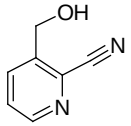

4,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (0,15 g, 1,135 mmol) en MeOH (150 ml) se sometió al aparato H-Cube con paladio al 10 % sobre carbono a un caudal de 1 ml / min usando $H_2$ a 50 bares y temperatura ambiente en una solución de HCl 1 M (1 ml). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (190 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó sin purificación.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,62 - 8,42 (m, 3H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 3H)

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 136,9 $[M + H]^+$

**Esquema C en lo que antecede:**

**2-(Hidroximetil)benzonitrilo (C1)**



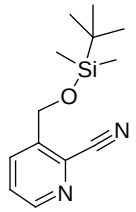

Se añadió $BH_3$ 1 M en THF (1,51 ml) a una solución enfriada con hielo

(0 ºC) de 3-formilpiridina-2-carbonitrilo (200 mg, 1,51 mmol) en THF (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La reacción se vertió en hielo/agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (45,5 mg, 22,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,55 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 134,85 $[M + H]^+$

**2-{[(Terc-butildimetilsilil)oxi]metil}benzonitrilo (C2)**

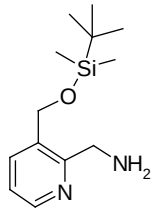



Se añadió gota a gota TBSCl 1 M en DCM (0,369 ml, 0,369 mmol) a una solución de 3-(hidroximetil)piridina-2-carbonitrilo **(C1)** (45 mg, 0,335 mmol) e imidazol (46 mg, 0,671 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (44 mg, 52,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,15 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 249,00 $[M + H]^+$

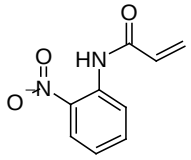
**(3-{[(Terc-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)metanamina (C3)**



Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ 2 M en THF (0,09 ml) a una solución enfriada con hielo (0 ºC) de 3-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}piridina-2-carbonitrilo **(C2)** (44 mg, 0,18 mmol) en THF (3 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió dietil éter (5 ml) seguido de $H_2O$ (1 ml), a continuación, 20 % en p/p NaOH (1 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (10 mg, 22,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 252,95 $[M + H]^+$

**N-(2-Nitrofenil)prop-2-enamida (D)**



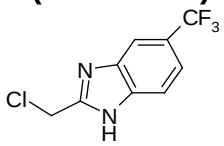
A una suspensión en agitación de 2-nitroanilina (5,0 g, 36,2 mmol) y $K_2CO_3$ (15,01 g, 108,6 mmol) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de acriloílo (11,8 ml, 145 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar el producto

en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (una elución en gradiente de un 10 - 15 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (6,95 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 10,59 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,54 - 6,28 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 9,9, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): *[m / z]*: 192,9 $[M + H]^+$

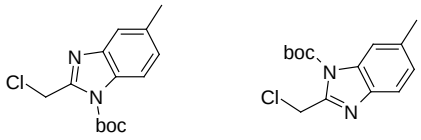
**2-(Clorometil)-5-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol (E)**




Se añadió HCl 12 M (1 ml, 12 mmol) a una mezcla de 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (1 g, 5,68 mmol) y ácido cloroacético (0,590 g, 6,25 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 2 h. Se añadió HCl 12 M adicional (4 ml, 48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 3 h. La mezcla a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de amoniaco 7 M en MeOH hasta que se hizo básica, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 50 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título en bruto como un sólido de color púrpura (0,571 g, 24 %, un 56 % de pureza) que se usó sin purificación adicional.

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 234,85 $[M + H]^+$

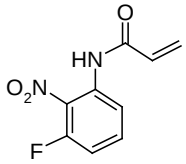
**2-(Clorometil) metil-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (F)**



A la solución 2-(clorometil)-6-metil-1H-1,3-benzodiazol (1 g, 6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió DIPEA (1,4 g, 11 mmol) seguido de la adición de Boc anhídrido (1,8 g, 8 mmol). La reacción se agitó durante 18 h. Se añadió agua a la reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, $Na_2SO_4$, se concentró a vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando n-hexano con respecto a acetato de etilo / n-hexano (5 : 95) con respecto a hexano para dar el producto requerido en forma de un aceite de color amarillo (0,7 g, 22 %). El producto requerido se obtuvo como una mezcla que no era separable y se usó en la siguiente etapa.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 9H), 1,73 (s, 9H),

**N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida (G)**



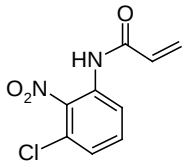
A una suspensión purgada con $N_2$ de 3-fluoro-2-nitroanilina (500 mg, 3,20 mmol) y $K_2CO_3$ (1,33 g, 9,61 mmol) en acetona (10 ml) se añadió cloruro de prop-2-enoílo gota a gota (1,0 ml, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 70 % de EtOAc / heptano) para dar el

compuesto del título (604 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 10,58 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 9,8, 2,1 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 210,95 $[M + H]^+$

**N-(3-cloro-2-nitrofenil)prop-2-enamida (H)**

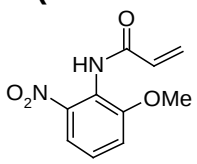


Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (1,03 ml, 12,67 mmol) a una suspensión de 3-cloro-2-nitroanilina (0,729 g, 4,22 mmol) y $K_2CO_3$ (2,34 g, 16,9 mmol) en acetona (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró y el residuo se aclaró con acetona. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 60 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (0,52 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,36 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 16,9, 0,8 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 10,3, 0,8 Hz, 1H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 227,00 $[M + H]^+$

**N-(2-metoxi-6-nitrofenil)prop-2-enamida (I)**

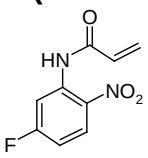


A una suspensión en agitación purgada con $N_2$ de 2-metoxi-6-nitroanilina (0,52 g, 3,09 mmol) y $K_2CO_3$ (1,71 g, 12,4 mmol) en acetona (30 ml) se añadió cloruro de acriloílo (0,754 ml, 9,28 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 2 % de MeOH / EtOAc) dio el compuesto del título (0,674 g, 96 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 223,05 $[M + H]^+$

**N-(5-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida (J)**




Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (3,8 ml, 46,5 mmol) a una suspensión de 5-fluoro-2-nitroanilina (2,4 g, 15,5 mmol) y $K_2CO_3$ (8,57 g, 62 mmol) en acetona (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d y a reflujo durante 6 h. Se añadieron cloruro de acriloílo adicional (3,8 ml, 46,5 mmol) y DMAP (0,95 g, 7,75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se aclaró con acetona y los filtrados combinados

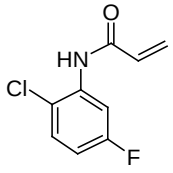
se evaporaron a vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en $Et_2O$ (350 ml) y $NaHCO_3$ saturado (ac.) (200 ml). La mezcla se agitó de forma vigorosa durante 15 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una porción adicional de $NaHCO_3$ saturado (ac.) (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó a vacío. La purificación mediante lavado abundante a través de un lecho de sílice (eluyendo con un gradiente de un 0 - 4 % de $Et_2O$ / heptano) dio el compuesto del título (1,04 g, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 10,83 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 1H), 6,53 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 211,15 $[M + H]^+$

**Esquema General K-I en lo que antecede:**

**N-(2-cloro-5-fluorofenil)prop-2-enamida (K1)**



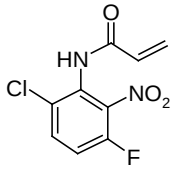

A una suspensión purgada con $N_2$ de 2-cloro-5-fluoroanilina (3,0 g, 20,6 mmol) y $K_2CO_3$ (11,4 g, 82,4 mmol) en acetona (80 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoílo (5,0 ml, 61,8 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 35 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (3,99 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,40 (dd, J = 10,9, 3,0 Hz, 1H),

7,79 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9, 5,6 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 8,9, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 16,9, 1,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 10,0, 1,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 200,10 $[M + H]^+$

**N-(6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida (K2)**

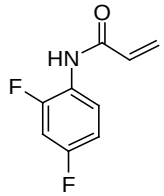



A una solución purgada con $N_2$ de N-(2-cloro-5-fluorofenil)prop-2-enamida **(K1)** (3,99 g, 17,4 mmol), $H_2SO_4$ concentrado (15 ml) y AcOH (6 ml) a 0 ºC se añadió $HNO_3$ fumante de color rojo (1,8 ml, 38,3 mmol) gota a gota y la reacción se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo usando DCM (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron a vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 70 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (1,08 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,64 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 16,9, 1,1 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 10,1, 1,1 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 244,95 [M + H] +

**N-(2,4-difluorofenil)prop-2-enamida (K3)**

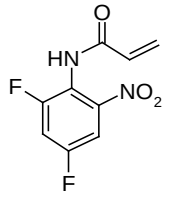


A una suspensión purgada con $N_2$ de 2,4-difluoroanilina (2 g, 1,49 mmol) y $K_2CO_3$ (8,56 g, 61,7 mmol) en acetona (60 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de prop-2-enoílo (3,7 ml, 46,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se filtró, se concentró, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de EtOAc / heptano) y se trituró con heptano para dar el compuesto del título (2,9 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,49 - 8,29 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,1, 1,4 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 183,95 $[M + H]^+$

**N-(2,4-difluoro-6-nitrofenil)prop-2-enamida (K4)**



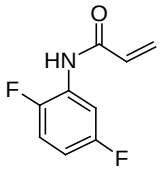

A una solución purgada con $N_2$ de N-(2,4-difluorofenil)prop-2-enamida **(K3)** (2,9 g, 15,4 mmol), AcOH (5 ml) y $H_2SO_4$ concentrado (13 ml) a 0 ºC se añadió ácido nítrico fumante de color rojo (1,6 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la solución resultante se extrajo usando DCM (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron a vacío y se trituraron con heptano para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color beige (3,23 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (1,25

g, 35,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,17 (s, 1H), 7,67 (dt, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 17,0, 9,9 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 9,9, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 229,05 [M + H] +

**N-(2,5-difluorofenil)prop-2-enamida (K5)**

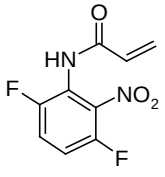


A una solución en agitación purgada con $N_2$ de 2,5-difluoroanilina (1,5 ml, 15,5 mmol) y $K_2CO_3$ (6,42 g, 46,5 mmol) en acetona (60 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de prop-2-enoílo (5,0 ml, 61,96 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco, que se trituró con heptano para dar el compuesto del título (2,91 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,30 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 16,8, 1,2 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,1, 1,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 183,95 $[M + H]^+$

**N-(3,6-difluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida (K6)**



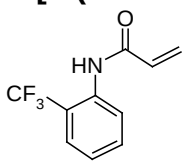
A una solución en agitación purgada con $N_2$ de N-(2,5-difluorofenil)prop-2-

enamida **(K5)** (2,91 g, 15,9 mmol), AcOH (5 ml) y $H_2SO_4$ concentrado (13 ml) a 0 ºC se añadió $HNO_3$ fumante de color rojo (1,6 ml, 34,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la solución resultante se extrajo usando DCM (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 60 % de EtOAc / heptano), seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (0,316 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,64 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 17,0, 0,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 10,4, 0,7 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 228,95 $[M + H]^+$

**N-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-enamida (K7)**



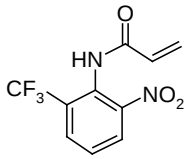

A una solución en suspensión purgada con $N_2$ de 2-(trifluorometil)anilina (3,1 ml, 24,83 mmol) y $K_2CO_3$ (10,3 g, 74,48 mmol) en acetona (90 ml) se añadió cloruro de prop-2-enoílo (8,0 ml, 99,30 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se filtró, se concentró a vacío y se trituró con heptano para dar el compuesto del título (4,74 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 -

7,45 (m, 3H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 16,9, 1,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,0, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 215,90 $[M + H]^+$

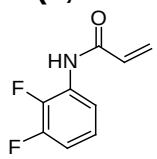
**N-[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]prop-2-enamida (K8)**



A una solución purgada con $N_2$ de N-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-enamida **(K7)** (4,64 g, 20,91 mmol), AcOH (5 ml) y $H_2SO_4$ concentrado (13 ml) a 0 ºC se añadió $HNO_3$ fumante de color rojo (1,6 ml, 34,05 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y después se extrajo usando DCM (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (0,829 g, 12 %) en forma de un sólido de color beige.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 260,95 $[M + H]^+$

**N-(2,3-Difluorofenil)prop-2-enamida (K9)**



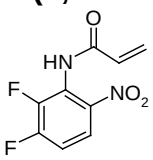
A una solución purgada con $N_2$ de 2,3-difluoroanilina (3 ml, 31 mmol) y $K_2CO_3$ (12,9 g, 92,9 mmol) en acetona (120 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota cloruro de prop-2-enoílo (10 ml, 124 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se

concentró para dar un sólido de color blanco que se trituró a partir de heptano para dar el compuesto del título (4,97 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,29 - 8,12 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,85 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 16,8, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,1, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 184,2 $[M + H]^+$

**N-(2,3-Difluoro-6-nitrofenil)prop-2-enamida (K10)**

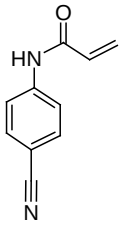



A una solución purgada con $N_2$ de N-(2,3-difluorofenil)prop-2-enamida **(K9)** (4,9 g, 26,8 mmol), AcOH (5 ml) y $H_2SO_4$ concentrado (13 ml) a 0 ºC se añadió ácido nítrico (1,6 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se vertió en hielo / agua y la solución se extrajo usando DCM (5 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. Esto se trituró con heptano (100 ml). La suspensión se filtró y el residuo se recogió para dar una mezcla de regioisómeros nitrados tanto para como orto en forma de un sólido de color beige (6 g). La purificación por HPLC preparativa ácida dio el compuesto del título (4,2 g) en forma de un sólido de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 228,95 $[M + H]^+$

**Esquema General K-II en lo que antecede:**

**N-(4-Cianofenil)prop-2-enamida (K11)**

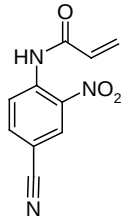


Se añadió cloruro de acriloílo (0,69 ml, 8,46 mmol) a una suspensión en agua helada de 4-aminobenzonitrilo (250 mg, 2,12 mmol) y $K_2CO_3$ (880 mg, 6,35 mmol) en acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante 18 h al tiempo que se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se aclaró con acetona (5 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a vacío y la purificación en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 80 % de EtOAc / heptano para dar el compuesto del título (353 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 16,8, 1,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,2, 1,0 Hz, 1H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 173,45 $[M + H]^+$

**N-(4-Ciano-2-nitrofenil)prop-2-enamida (K12)**

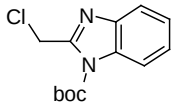


Se añadió gota a gota ácido nítrico (0,6 ml) a una solución en agua helada de N-(4-cianofenil)prop-2-enamida **(K11)** (1,03 g, 5,75 mmol) en ácido acético (2 ml) y ácido sulfúrico (4,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, a continuación, se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron

a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 90 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (1,2 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 10,77 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 17,0, 0,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 10,1, 0,9 Hz, 1H)

**2-(Clorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (L)**

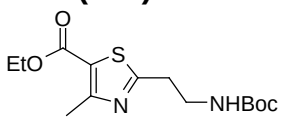



Una mezcla de 2-(clorometil)-1H-1,3-benzodiazol (10 g, 0,06 moles), $BOC_2O$ (18 ml, 0,06 moles) y TEA (6,07 g, 0,06 moles) en DCM (304 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió una cantidad catalítica de DMAP (0,73 g, 0,006 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 10 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (7 g, 44 %) como un aceite de color blanquecino.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 167,2 $[M\text{-Boc} + H]^+$

**Esquema General I-1 en lo que antecede:**

**2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (208)**



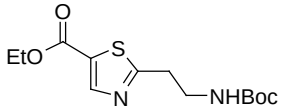

De una forma similar a la del procedimiento general 1, una suspensión de

(3-amino-3-tioxopropil)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 5,34 mmol), $CaCO_3$ (0,29 g, 2,93 mmol) y 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (0,81 ml, 5,86 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a 60 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 50 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (1,57 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 5,01 (s a, 1H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 5,5, 5,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 315,10 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (209)**

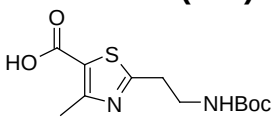



De una forma similar a la del procedimiento general 1, N-(2-carbamotioiletil)carbamato de terc-butilo (1 g, 4,89 mmol), carbonato de calcio (0,27 g, 3 mmol) y 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,81 g, 5 mmol) se combinaron en EtOH (15 ml) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 18 h. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato adicional (0,81 g, 5 mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente a 80 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua

y EtOAc y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 60 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título en bruto (743 mg) en forma de un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,05 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (210)**

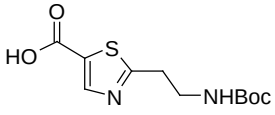



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo **(208)** (1,57 g, 4,99 mmol) y LiOH (0,72 g, 30 mmol) en THF (30 ml) y agua (15 ml) dio el compuesto del título (1,23 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 6,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 287,05 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (211)**

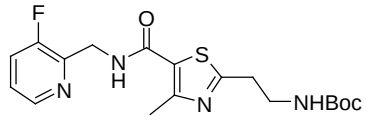



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en bruto **(209)** (743 mg, 2,47 mmol) y LiOH (300 mg, 12 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) dio el compuesto del título en bruto (500 mg) en forma de un aceite de color pardo,

que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 273,05 $[M + H]^+$

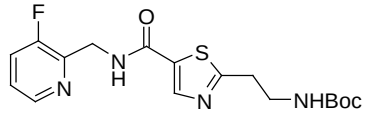
**N-[2-(5-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il) etil]carbamato de terc-butilo (212)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico **(210)** (0,457 g, 1,6 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,349 g, 1,76 mmol), DIPEA (0,92 ml, 5 mmol) y HATU (0,73 g, 2 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título en bruto (1,26 g) en forma de un aceite incoloro.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 395,1 $[M + H]^+$

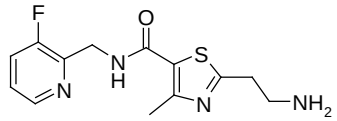
**N-[2-(5-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (213)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-5-carboxílico en bruto **(211)** (500 mg), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (402 mg, 2,02 mmol), DIPEA (1,06 ml, 6 mmol) y HATU (840 mg, 2 mmol) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título en bruto (953 mg, un 87 % de pureza) como un residuo de color amarillo después de la purificación parcial por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 10 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 381,05 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (214)**

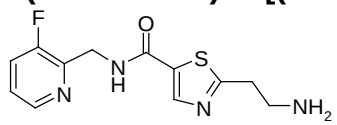


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo en bruto **(212)** (1,26 g) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) dio la base libre del compuesto del título (471 mg) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, eluyendo con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 295,05 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (215)**

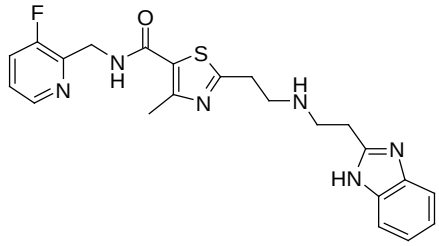


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo en bruto **(213)** (87 %, 923 mg, 2,11 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) dio la base libre del compuesto del título (389 mg) como un residuo de color amarillo después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, eluyendo con amoniaco 7 N en MeOH.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 280,95 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)**

**metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 7)**

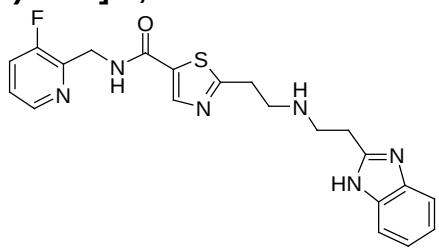


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida **(214)** (471 mg, 1,6 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (295 mg, 1,54 mmol) y DBU (0,26 ml, 2 mmol) dio el producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (280 mg, 5 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (115 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 3,14 - 3,05 (m, 4H), 2,51 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 439,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 8)**



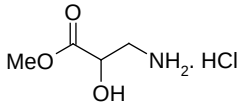
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida **(215)** (389 mg, 1,39 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (267 mg, 1,39 mmol) y DBU (0,25 ml, 2 mmol) en MeCN (15 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (230 mg, 4 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (49 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco después de tres purificaciones por HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (dt, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 425,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 24 en lo que antecede:**

**Clorhidrato de 3-amino-2-hidroxipropanoato de metilo (332)**

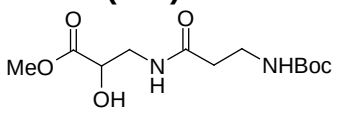



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,8 ml, 20 mmol) a MeOH en agua helada (60 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió ácido 3-amino-2-hidroxipropanoico (1,04 g, 9,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío de forma rigurosa para dar el compuesto del título (1,54 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,12 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 4,39 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,84 (m, 1H)

**3-(3-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}propanamido)-2-hidroxipropanoato de**

**metilo (333)**

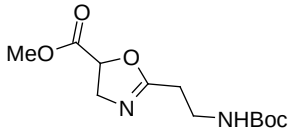


De una forma similar a la del procedimiento general 13, clorhidrato de 3-amino-2-hidroxipropanoato de metilo **(332)** (4,35 g, 27,96 mmol), ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanoico (5,82 g, 30,76 mmol), TEA (4,68 ml, 34 mmol) y DCC (5,77 g, 28 mmol) en DCM (80 ml) dio el compuesto del título (5,12 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 6,06 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,32 (c, J = 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 313,00 $[M + Na]^+$

**2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (334)**



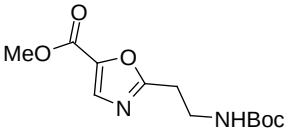
De una forma similar a la del procedimiento general 14, 3-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanamido)-2-hidroxipropanoato de metilo **(333)** (3,63 g, 12,5 mmol), DAST (1,98 ml, 15 mmol) y $K_2CO_3$ (3,46 g, 25 mmol) en DCM (100 ml) dio el compuesto del título (3,4 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 40 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 4,96 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H),

4,24 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 2,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 272,95 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 16: 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (335)**

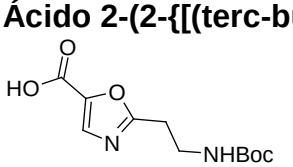



Una solución de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo **(334)** (3,2 g, 11,75 mmol), NBS (2,3 g, 12,93 mmol) y AIBN (0,19 g, 1,18 mmol) en DCE (30 ml) se calentó a 80° durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 80 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título en bruto (1,25 g, 29 %, un 75 % de pureza) como un residuo de color naranja. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,69 (s, 1H), 5,17 - 4,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 271,00 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-5-carboxílico (336)**



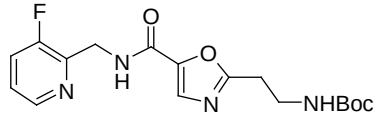

De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo en bruto **(335)**

(1,24 g, 3,44 mmol, un 75 % de pureza) y LiOH (0,329 mg, 13,76 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) dio el compuesto del título (0,51 g, 44 %) como un residuo de color naranja pálido. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,76 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 256,95 $[M + H]^+$

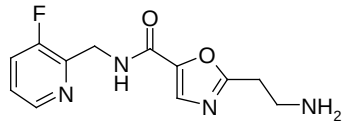
**N-[2-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (337)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-5-carboxílico **(336)** (513 mg, 2 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (479 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,15 ml, 6,61 mmol) y HATU (837 mg, 2,2 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título en bruto (1,08 g, 74 %, un 50 % de pureza) como un residuo de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 365,05 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (338)**



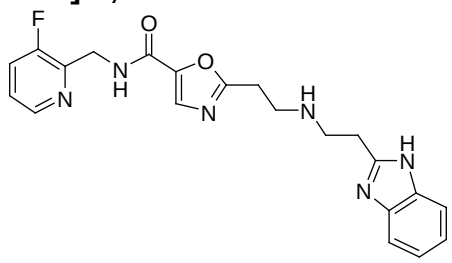

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo en

bruto **(337)** (1,08 g, 1,48 mmol) y HCl 12 M (1 ml) en MeOH (10 ml) dio la base libre del compuesto del título (444 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después del proceso de base libre usando un cartucho SCX-2 (10 g), aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 5,8, 1,6 Hz, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 4H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 264,95 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 1)**



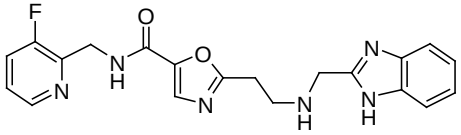
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida **(338)** (444 mg, 1,68 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (323 mg, 1,68 mmol) y DBU (301 µl, 2,02 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (343 mg, 6,13 mmol) y AcOH (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (166 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,12 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,8

Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,11 (dt, J = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 8H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 409,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 4)**



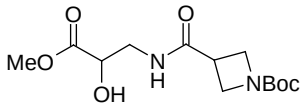
De una forma similar a la del procedimiento general 3, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida **(338)** (250 mg, 0,83 mmol, un 88 % de pureza), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (170 mg, 1,17 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) y $MgSO_4$ (150 mg, 1,25 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h dio un producto intermedio que se hizo reaccionar adicionalmente con $NaBH_4$ (47 mg, 1,25 mmol) para dar el compuesto del título (156 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de ($NH_3$ 7 N en MeOH) / DCM] seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s a, 1H), 8,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,57 (s a, 1H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 395,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 27 en lo que antecede:**

**3-[(2-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (354)**

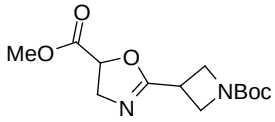


De una forma similar a la del procedimiento general 13, clorhidrato de 3-amino-2-hidroxipropanoato de metilo (2,9 g, 18,64 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (4,13 g, 20,5 mmol), TEA (5,45 ml, 39,14 mmol) y DCC (4,04 g, 19,57 mmol) en DCM (80 ml) dio el compuesto del título (4,47 g, 79 %) como un aceite de color amarillo pálido viscoso después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 3 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 5,92 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 5,3, 4,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 325,00 $[M + Na]^+$

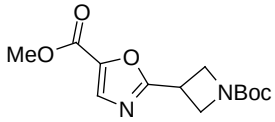
**2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (355)**



De una forma similar a la del procedimiento general 14, 3-[(2-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(354)** (4,47 g, 14,79 mmol) y DAST (2,15 ml, 16,26 mmol) en DCM (100 ml) seguido de inactivación con $K_2CO_3$ (4,09 g, 29,57 mmol) dio el compuesto del título (1,61 g, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 1 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,00 (dd, J = 10,8, 6,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 5H), 4,00 (ddd, J = 14,7, 6,7, 1,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

**2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (356)**

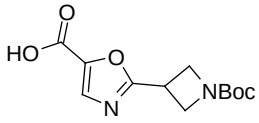



De una forma similar a la del procedimiento general 16, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo **(355)** (1,61 g, 5,66 mmol), NBS (1,11 g, 6,23 mmol) y AIBN (0,11 g, 0,57 mmol) en DCE (60 ml) a 80 ºC durante 1,5 h, dio el compuesto del título (756 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 80 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,74 (s, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 4H), 4,03 - 3,83 (m, 5H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 304,95 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-5-carboxílico (357)**



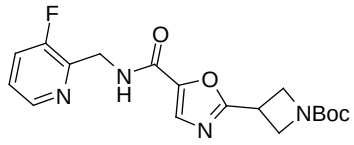

De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo **(356)** (750 mg, 2,66 mmol) y LiOH (382 mg, 15,94 mmol) en THF / agua (20 ml / 20 ml) dio el compuesto del título (710 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo

pálido. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,83 (s, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 4H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 290,90 $[M + Na]^+$

**3-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (358)**

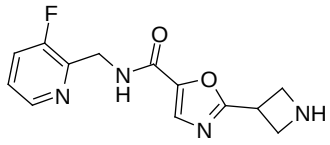



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-5-carboxílico **(357)** (0,74 g, 2,77 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,61 g, 3,04 mmol), DIPEA (1,59 ml, 9,13 mmol) y HATU (1,16 g, 3,04 mmol) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título (2,26 g, un 45 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 2 - 10 % de MeOH / EtOAc). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,44 (dt, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 4,42 - 4,24 (m, 4H), 4,06 - 3,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 377,05 $[M + H]^+$

**2-(Azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (359)**

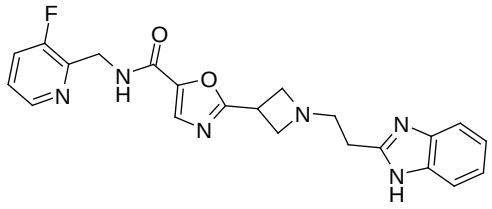


De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(358)** (45 %, 2,26 g, 2,7 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) dio el compuesto del título (644 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco después del proceso de base libre usando un cartucho SCX-2 (10 g), aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 9,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 8,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 276,95 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 2)**



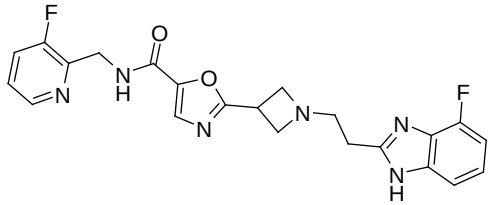
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida **(359)** (255 mg, 0,92 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (186 mg, 0,97 mmol) y DBU (145 µl, 0,97 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (167 mg, 3 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (140 mg, 44 %) en forma de un sólido de

color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,36 (dt, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 421,1 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 3)**

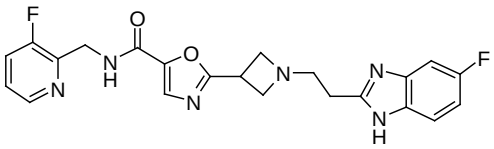



De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida **(359)** (400 mg, 1,45 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (335 mg, 1,59 mmol) y DBU (238 µl, 1,59 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM). El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (76 mg) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (52 mg, 34 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 35 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,92 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 5)**



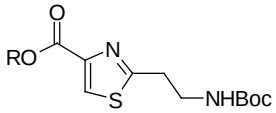
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida **(359)** (581 mg, 2,1 mmol), N-(5-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(J)** (371 mg, 1,77 mmol) y DBU (346 µl, 2,31 mmol) en MeCN (30 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (186 mg, 3,34 mmol) en AcOH (20 ml) para dar el compuesto del título (205 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 1 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 1: 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1)**

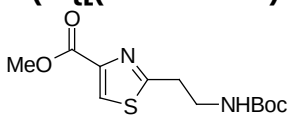



A una suspensión de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (12,35 ml, 107,69 mmol) y (3-amino-3-tioxopropil) carbamato de terc-butilo (20 g, 97,9 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió $CaCO_3$ (5,3 g, 52,87 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y $NaHCO_3$ sat. (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para dar el producto requerido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (una elución isocrática de 20 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (22 g, 69,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,29 (s, 1H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 14H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 301,0 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (2)**

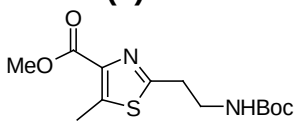



De una forma similar a la del procedimiento general 1, (3-amino-3-tioxopropil)carbamato de terc-butilo (10 g, 48,95 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de metilo (5,73 ml, 53,85 mmol) y $CaCO_3$ (0,9 ml, 26,43 mmol) en EtOH (120 ml) dio el compuesto del título (10,2 g, 60 %, un 83 % de pureza)

en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 80 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 286,9 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (3)**

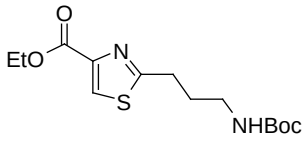



De una forma similar a la del procedimiento general 1, N-(2-carbamotioiletil)carbamato de terc-butilo (0,89 g, 4,35 mmol), 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (0,93 g, 4,78 mmol) y $CaCO_3$ (0,23 g, 2 mmol) en EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (0,769 g, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 60 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (CDCl3, 250 MHz): d [ppm] = 4,88 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,05 $[M + H]^+$

**2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (4)**



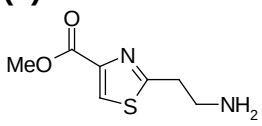

De una forma similar a la del procedimiento general 1, N-(3-carbamotioilpropil)carbamato de terc-butilo (535 mg, 2,45 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,31 ml, 2,7 mmol) y $CaCO_3$ (132 mg, 1,32 mmol) en EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (726 mg, 93 %) en forma de un aceite

de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 315 $[M + H]^+$

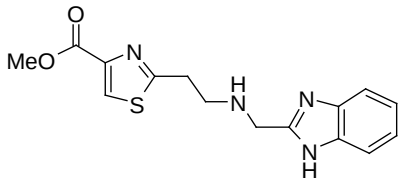
**Procedimiento general 2: 2-(2-aminoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (5)**




Se añadió HCl 4 M en dioxano (44 ml, 176 mmol) a una solución de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo **(2)** (10,2 g, 35,62 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación, a 40 ºC durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con éter dietílico (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (1,96 g, 30 %) en forma de un sólido de color pardo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 186,9 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 3: 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (6)**



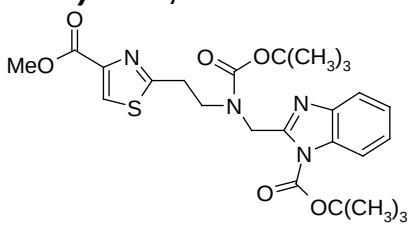
Una suspensión de 2-(2-aminoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo **(5)** (1,96 g, 10,52 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (2,31 g, 15,79 mmol) y DIPEA (1,83 ml, 10,52 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se añadió $NaBH_4$ (0,597 g, 15,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con $Na_2CO_3$ saturado (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) dio el compuesto del título (1,4 g, 38 %, un 90 % de pureza) en forma de un sólido de color castaño.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,27 (s, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 317 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 4:**

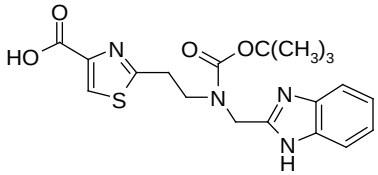
**2-({[(terc-butoxi)carbonil]({2-[4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil})amino} metil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (7)**




A una solución de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-

tiazol-4-carboxilato de metilo **(6)** (74 %, 2,94 g, 6,88 mmol), $Boc_2O$ (3,75 g, 17,19 mmol) y TEA (2,38 ml, 17,19 mmol) en THF (60 ml) se añadió DMAP (168 mg, 1,38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por FCC eluyendo con 0 - 100 % de EtOAc en heptano para dar 3,8 g del producto deseado.

**Procedimiento general 5: Ácido 2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]({1-[(terc-butoxi)carbonil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil)amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (8)**



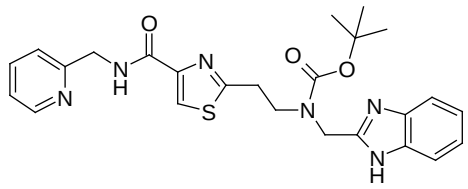
Se añadió hidróxido de litio (0,48 mg, 20,08 mmol) a una solución de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]({2-[4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil})amino}metil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(7)** (3,8 g, 6,69 mmol) en THF / agua (40 ml / 10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró a vacío y se acidificó a pH ~ 3 - 4 usando AcOH. La mezcla de reacción se extrajo con THF / EtOAc (3 : 1, 3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se redujeron a vacío y se azeotroparon con heptano (3 x 50 ml) para dar el compuesto del título (2,4 g, 84,6 %) en forma de una espuma de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,15 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H),

3,40 - 3,33 (m, 3H), 1,38 - 1,01 (m, 10H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 403 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 6: N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (9)**



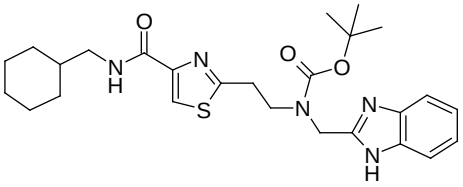
A una solución en agitación de ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (3 g, 7,08 mmol), 1-(piridin-2-il)metanamina (1,1 ml, 10,62 mmol), DIPEA (3,7 ml, 21,24 mmol) y DMF (50 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (5,39 g, 14,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h.

La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc en heptano) y, a continuación, se azeotropó con heptano para dar el compuesto del título (2,2 g, 62 %) en forma de una espuma de color amarillo.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 4,75 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 3,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 10H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 493,1 $[M + H]^+$

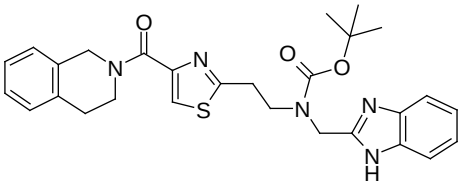
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(ciclohexilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (10)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), ciclohexilmetanamina (33,69 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (116 mg, un 47 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 498,7 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (11)**

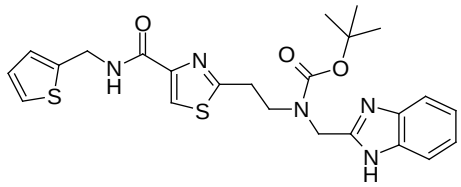


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (39,64 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (124 mg, un

59 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 518,7 $[M + H]^+$

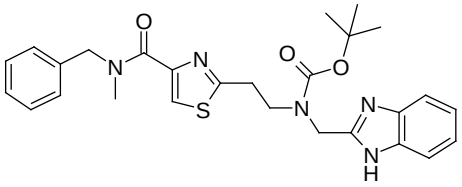
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(tiofen-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (12)**



A una solución de ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,373 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (50 mg, 0,373 mmol) y EDC : HCl (71 mg, 0,373 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min antes de que se añadiera TEA (38 mg, 0,373 mmol) seguido de tiofen-2-ilmetanamina (42 mg, 0,373 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante una noche. El compuesto del título (185 mg, un 16 % de pureza) se obtuvo después del tratamiento siguiendo el procedimiento general 6. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 498,6 $[M + H]^+$

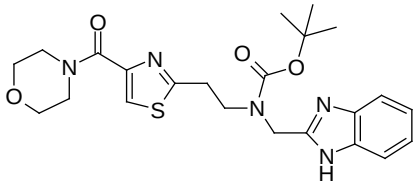
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[bencil(metil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (13)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), bencil(metil)amina (36,06 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (118 mg, un 55 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 506,7 $[M + H]^+$

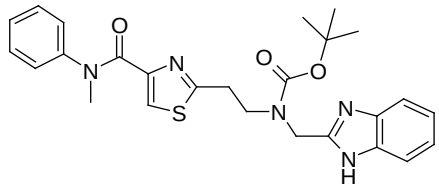
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(morfolina-4-carbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (14)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), morfolina (25,93 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (110 mg) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El

compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

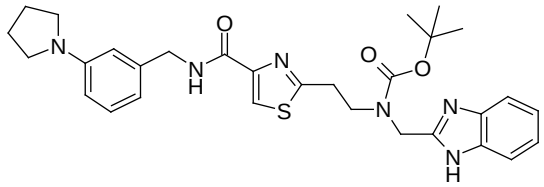
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[metil(fenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (15)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), N-metilanilina (31,89 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (118 mg, un 59 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 492,7 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (16)**

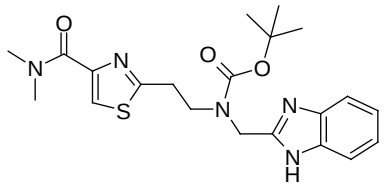


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (200 mg, 0,497 mmol), [3-(pirrolidin-1-il)fenil]metanamina (105 mg, 0,596 mmol), DIPEA (193 mg, 1,491 mmol) y HATU (227 mg, 0,596 mmol) en DMF (5

ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (100 mg, 30 %, un 84 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 561,7 $[M + H]^+$

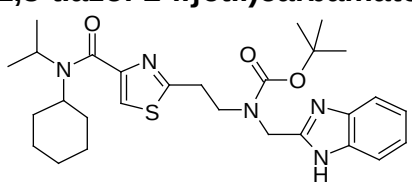
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il] etil}carbamato de terc-butilo (17)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,248 mmol), dimetilamina (solución 2 M en THF) (13 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96 mg, 0,745 mmol) y HATU (113 mg, 0,298 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (90 mg, 67 %, un 80 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 430,6 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[ciclohexil(propan-2-il)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (18)**

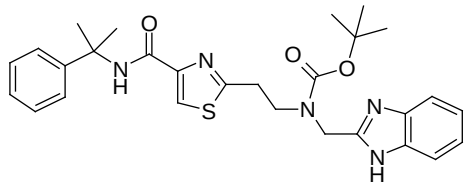


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-

benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), N-(propan-2-il)ciclohexanamina (42,04 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (124 mg, un 17 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 526,8 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(2-fenilpropan-2-il)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (19)**

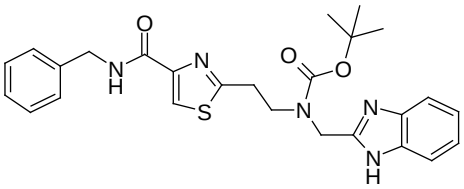


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (40,24 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h dio el compuesto del título (120 mg, un 51 % de pureza) como un aceite de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 520,7 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-**

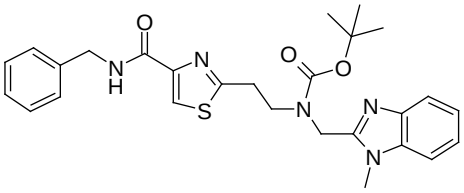
**il]etil}carbamato de terc-butilo (20)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (350 mg, 0,87 mmol), fenilmetanamina (103 mg, 0,957 mmol), DIPEA (337 mg, 2,61 mmol) y HATU (397 mg, 1,04 mmol) en DMF (10 ml) dio el compuesto del título (390 mg, un 89 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 492,6 $[M + H]^+$

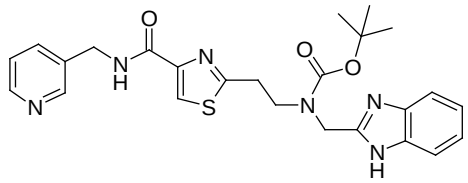
**N-{2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}-N-[(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (21)**



A una solución agitada de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il] etil} carbamato de terc-butilo **(20)** (380 mg, 0,773 mmol) y TEA (78 mg, 0,773 mmol) en DCM (15 ml) se añadió MeI (165 mg, 1,159 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío a sequedad para dar el compuesto del título (280 mg, un 72 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 506,6 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (22)**

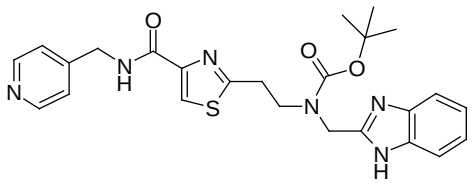


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (199,6 mg, 0,496 mmol), piridin-3-ilmetanamina (59 mg, 0,546 mmol), DIPEA (192,3 mg, 1,488 mmol) y HATU (226 mg, 0,595 mmol) en DMF (8 ml) dio el compuesto del título (184 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 493,4 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (23)**



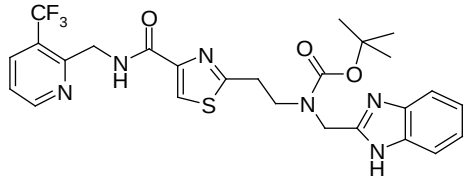
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)**

(199,6 mg, 0,496 mmol), piridin-4-ilmetanamina (59 mg, 0,546 mmol), DIPEA (192,3 mg, 1,488 mmol) y HATU (226 mg, 0,595 mmol) en DMF (8 ml) dio el compuesto del título (140 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 8,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 4H), 4,62 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 13,9 Hz, 9H)

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 493,4 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[3-(trifluorometil)piridin-2-il] metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (24)**

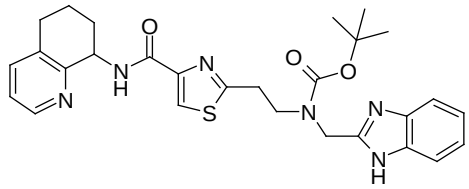


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (80,09 mg, 0,199 mmol), clorhidrato de [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metanamina (46,54 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9 mg, 0,796 mmol) y HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) en DMF (2,5 ml) dio el compuesto del título (85 mg, 76 %, un 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 561,5 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)**

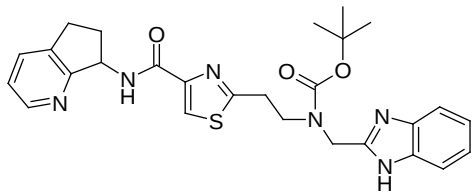
**carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (25)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (80,09 mg, 0,199 mmol), diclorhidrato de N-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-amina (48,4 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9 mg, 0,796 mmol) y HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) en DMF (2,5 ml) dio el compuesto del título (92 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 533,5 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (26)**

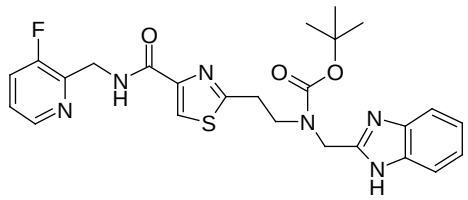


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (80,9 mg, 0,199 mmol), clorhidrato de N-metil-5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-amina (37,35 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9 mg, 0,796 mmol) y HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) en DMF (2,5 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de

MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 519,5 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (27)**

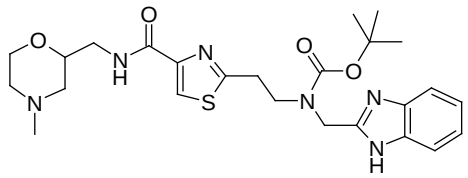


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (3 g, 7,545 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (2,26 g, 11,18 mmol), DIPEA (12,98 ml, 74,54 mmol) y HATU (4,251 g, 11,18 mmol) en DMF (60 ml) dio el compuesto del título (4,13 mg, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,66 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,99 (s, 4H), 1,26 (d, J = 44,9 Hz, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 511,15 $[M + H]^+$

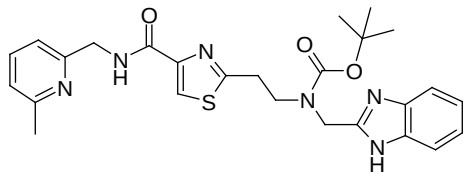
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4-metilmorfolin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (28)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), (4-metilmorfolin-3-il)metanamina (35,5 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,28 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (td, *J* = 12,0, 4,7 Hz, 5H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,47 (ddd, *J* = 14,7, 10,3, 6,6 Hz, 4H), 3,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 6H), 1,40 (s, 9H)

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (29)**

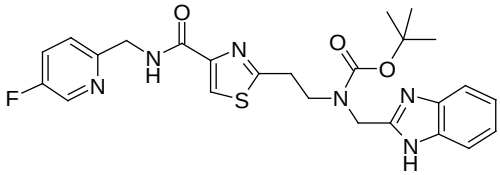


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **6** (99,8 mg, 0,248 mmol), (6-metilpiridin-2-il)metanamina (33,33 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (95 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 14,1, 6,6 Hz, 3H), 7,23 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz,

1H), 7,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,80 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)

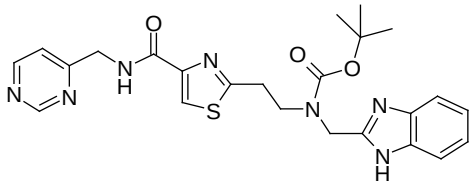
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (30)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (99,8 mg, 0,248 mmol), (5-fluoropiridin-2-il)metanamina (34,41 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) y T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (89 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 1,34 (s, 9H)

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(pirimidin-4-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (31)**

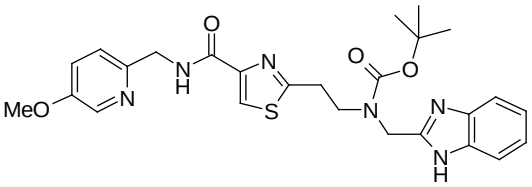


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)**

(150 mg, 0,373 mmol), pirimidin-4-ilmetanamina (48,8 mg, 0,447 mmol), DIPEA (48,1 mg, 0,373 mmol) y HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (80 mg, un 60 % de pureza) como un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 % de MeOH en DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 494,6 $[M + H]^+$

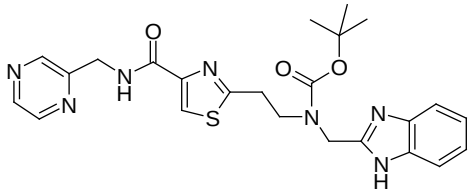
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-metoxipiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (32)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,373 mmol), (5-metoxipiridin-2-il)metanamina (48,17 mg, 0,447 mmol), DIPEA (48,1 mg, 0,373 mmol) y HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (80 mg, 41 %) como un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 % de MeOH en DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 523,6 $[M + H]^+$

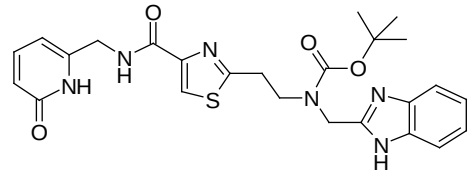
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(pirazin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (33)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,373 mmol), pirazin-2-ilmetanamina (48,8 mg, 0,447 mmol), DIPEA (192,68 mg, 1,491 mmol) y HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (95 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 % de MeOH en DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 394,5 $[M + H\text{-}Boc]^+$

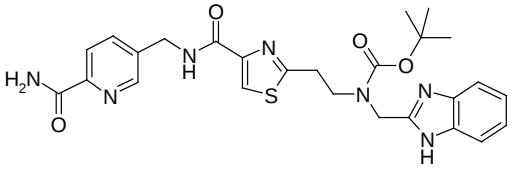
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il) metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (34)**

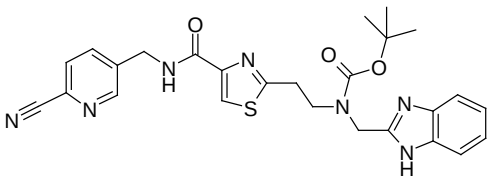


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,373 mmol), 6-(aminometil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (55,52 mg, 0,447 mmol), DIPEA (48,17 mg, 0,373 mmol) y HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (90 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método H): [*m / z*]: 509,6 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-carbamoilpiridin-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (35) y N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-cianopiridin-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (36)**

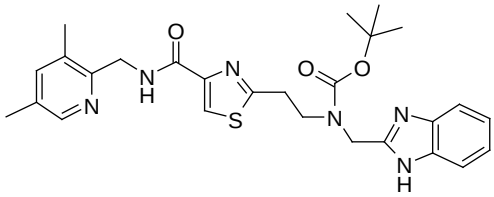




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,248 mmol), 5-(aminometil)piridina-2-carbonitrilo (33 mg, 0,248 mmol), HATU (189 mg, 0,497 mmol) y DIPEA (96 mg, 0,745 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio una relación de 2 : 1 de amida boc y nitrilo boc (80 mg) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM : MeOH, 9 : 1). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin separación.

HPLCMS (Método H): [m/z]: 418,5 $[M + H\text{-boc}]^+$ y 436,3 $[M + H\text{-boc}]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3,5-dimetilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (37)**



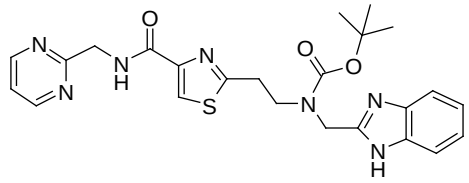
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (0,3 g, 0,708 mmol), clorhidrato de (3,5-dimetilpiridin-2-il)metanamina (0,183 g,

1,062 mmol), DIPEA (0,555 ml, 3,187 mmol) y HATU (0,404 g, 1,062 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (0,198 g, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de EtOAc (30 %) / heptano (70 %) seguido de 100 % de EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,14 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 521,15 $[M + H]^+$

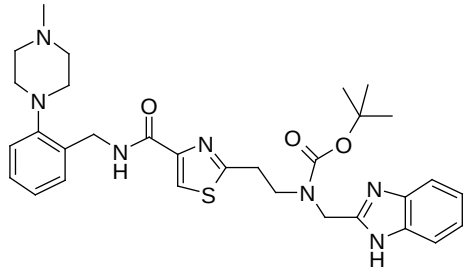
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (38)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,20 mmol), 1-(pirimidin-2-il)metanamina (22 mg, 0,20 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,60 mmol) y HATU (113 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) dio el compuesto del título (86 mg, 73 %) como un residuo de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 494,1 $[M + H]^+$

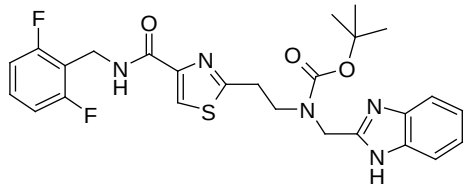
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (39)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (130 mg, 0,24 mmol, un 75 % de pureza), 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina (75 mg, 0,36 mmol), DIPEA (127 µl, 0,73 mmol) y HATU (138 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (13 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco a continuación de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 590,3 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2,6-difluorofenil)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (40)**

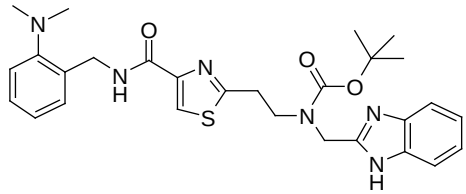


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (110 mg, 0,25 mmol, un 90 % de pureza), 1-(2,6-difluorofenil)metanamina (53 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) y HATU (140 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 2 - 100 % de

EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 528,3 $[M + H]^+$

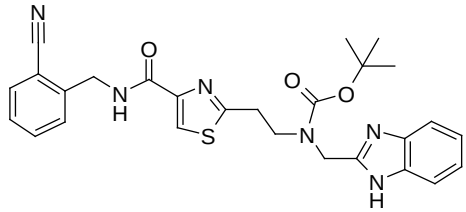
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(dimetilamino)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (41)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (109 mg, 0,22 mmol, un 80 % de pureza), 2-(aminometil)-N,N-dimetilanilina (66 mg, 0,44 mmol), DIPEA (226 µl, 1,30 mmol) y HATU (240 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) a 50 ºC dio el compuesto del título (73 mg, 61 %) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 5 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 535,2 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-cianofenil)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (42)**

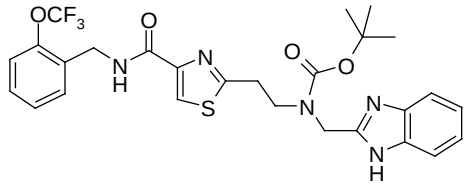


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)**

(109 mg, 0,22 mmol, un 80 % de pureza), clorhidrato de 2-(aminometil)benzonitrilo (74 mg, 0,44 mmol), DIPEA (226 µl, 1,30 mmol) y HATU (240 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) a 50 ºC dio el compuesto del título en bruto (54 mg, 30 %, un 63 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 5 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 517,2 $[M + H]^+$

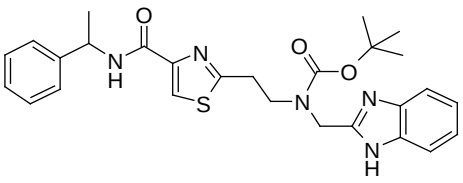
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (43)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (109 mg, 0,22 mmol, un 80 % de pureza), 1-[2-(trifluorometoxi)fenil]metanamina (103 mg, 0,54 mmol), DIPEA (283 µl, 1,63 mmol) y HATU (248 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) a 50 ºC dio el compuesto del título en bruto (110 mg, 78 %, un 88 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 8 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 576,2 $[M + H]^+$

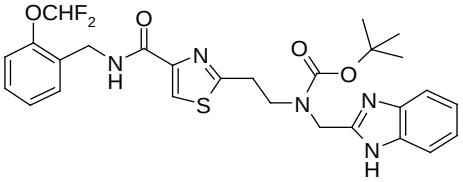
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(1-feniletil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (44)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (0,11 g, 0,22 mmol, un 80 % de pureza), 1-feniletanamina (0,07 ml, 0,54 mmol), DIPEA (0,303 ml, 1,63 mmol) y HATU (0,25 g, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título en bruto (110 mg, 77 %, un 77 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 8 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 506,2 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(difluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (45)**

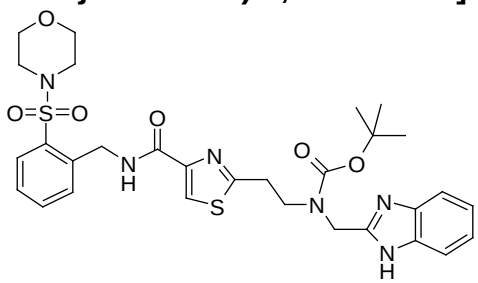


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (109 mg, 0,22 mmol, un 80 % de pureza), 1-[2-(difluorometoxi)fenil]metanamina (83 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) y HATU (250 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título en bruto (470 mg) en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 558,25 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(morfolina-4-sulfonil)fenil]**

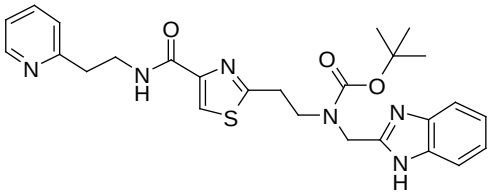
**metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (46)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (109 mg, 0,217 mmol, un 80 % de pureza), clorhidrato de 1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]metanamina (140 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) y HATU (247 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título en bruto (440 mg) en forma de un aceite de color naranja después de la evaporación directa de la mezcla de reacción a vacío. El material se usó sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 641,35 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[2-(piridin-2-il)etil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (47)**

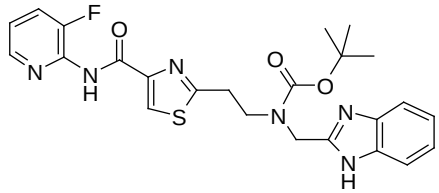


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,2 mmol, un 80 % de pureza), 2-(piridin-2-il)etanamina (49 mg, 0,4 mmol), DIPEA (104 µl, 0,6 mmol) y HATU (151 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (52 mg, 52 %) en forma de un sólido de color crema después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida KP-NH,

eluyendo con un gradiente de un 5 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,15 $[M + H]^+$

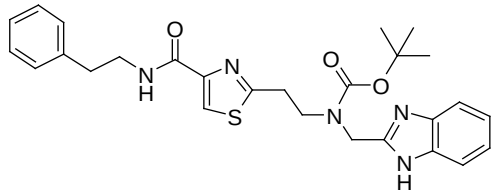
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (48)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, una solución de ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (80 %, 150 mg, 0,3 mmol), 3-fluoropiridin-2-amina (100 mg, 0,89 mmol), DIPEA (312 µl, 1,78 mmol) y HATU (340 mg, 0,87 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título en bruto (705 mg) en forma de un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 497,10 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(2-feniletil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (49)**

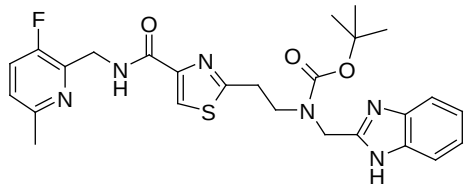


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (0,1 g, 0,25 mmol), 2-feniletanamina (0,03 ml, 0,25 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y HATU (0,14 g, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (71 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la

purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 2 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 506,2 $[M + H]^+$

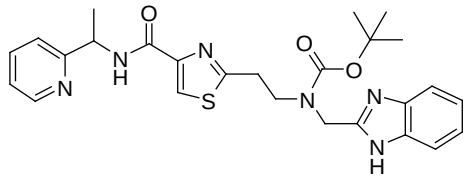
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (50)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,298 mmol, un 80 % de pureza), clorhidrato de (3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)metanamina (79 mg, 0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) y HATU (230 mg, 0,596 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (76 mg, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 525,40 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[1-(piridin-2-il)etil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (51)**

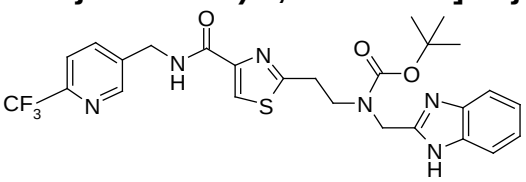


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,298 mmol, un 80 % de pureza), 1-(piridin-2-il)etanamina (55 mg,

0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) y HATU (227 mg, 0,596 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (78 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,20 $[M + H]^+$

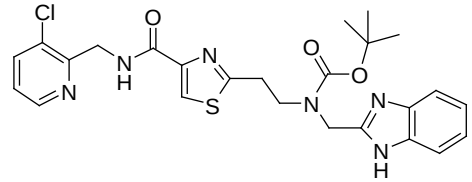
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il] metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (52)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,298 mmol, un 80 % de pureza), 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanamina (79 mg, 0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) y HATU (227 mg, 0,596 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (92 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 561,35 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (53)**



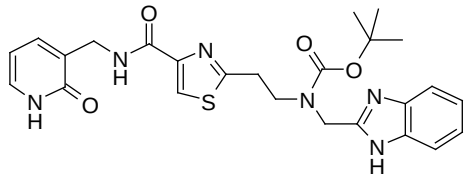
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-

benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,34 mmol, un 92 % de pureza), diclorhidrato de 1-(3-cloropiridin-2-il)metanamina (111 mg, 0,51 mmol), DIPEA (299 µl, 1,71 mmol) y HATU (196 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (161 mg, 73 % de pureza, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 4,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 527,35 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(terc-butoxi)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (54)**

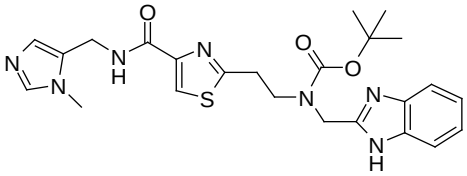


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,34 mmol, un 92 % de pureza), 1-(2-terc-butoxipiridin-3-il)metanamina (93 mg, 0,514 mmol), DIPEA (179 µl, 1,03 mmol) y HATU (196 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (205 mg, 61 %, un 58 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (td, J = 7,3, 5,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,33 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 565,15 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (55)**

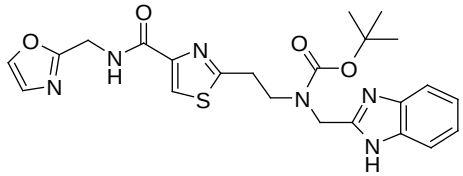


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,37 mmol), (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (62 mg, 0,56 mmol), DIPEA (185 µl, 1,12 mmol) y HATU (213 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (175 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 3 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,08 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,69 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 496,05 $[M + H]^+$

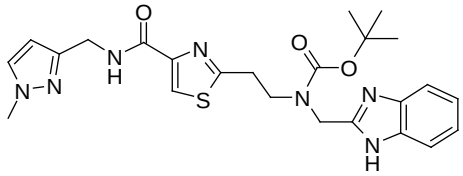
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (56)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,298 mmol, un 80 % de pureza), diclorhidrato de 1,3-oxazol-2-ilmetanamina (102 mg, 0,596 mmol), DIPEA (312 µl, 1,79 mmol) y HATU (227 mg, 0,596 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (94 mg, 63 %) como un aceite de color castaño después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 483,05 $[M + H]^+$

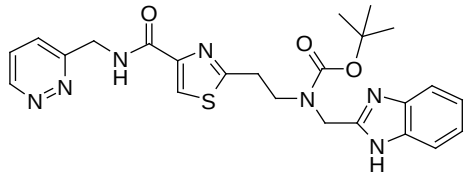
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (57)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (150 mg, 0,298 mmol, un 80 % de pureza), 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)metanamina (50 mg, 0,45 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) y HATU (227 mg, 0,596 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (53 mg, 34 %) como un aceite de color castaño después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 496,45 $[M + H]^+$

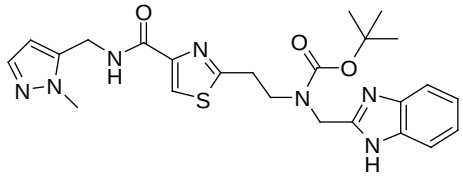
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (58)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,23 mmol, un 92 % de pureza), 1-(piridazin-3-il)metanamina (37 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (101 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 15 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 494,1 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (59)**

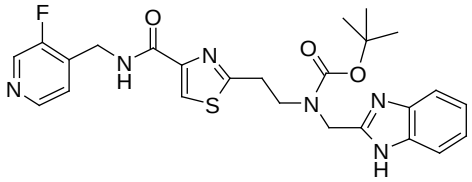


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,23 mmol, un 92 % de pureza), 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina (38 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (51 mg, 45 %) en forma de un aceite

de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 496,3 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (60)**

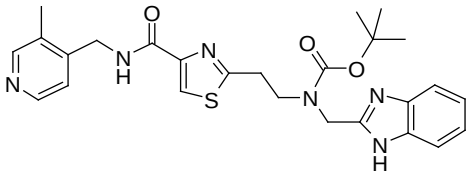


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,23 mmol, un 92 % de pureza), 1-(3-fluoropiridin-4-il)metanamina (43 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (137 mg, 83 %, un 71 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,10 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 511,15 $[M + H]^+$

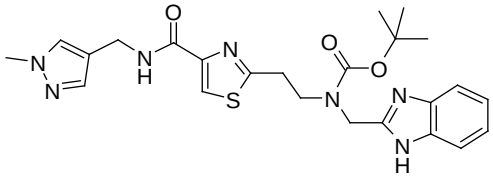
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-metilpiridin-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (61)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (700 mg, 1,65 mmol, un 95 % de pureza), diclorhidrato de (3-metilpiridin-4-il)metanamina (387 mg, 1,98 mmol), DIPEA (863 µl, 4,9 mmol) y HATU (1260 mg, 3,3 mmol) en DMF (10 ml) dio el compuesto del título (363 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (kp-NH, usando un gradiente de elución de 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,1 $[M + H]^+$

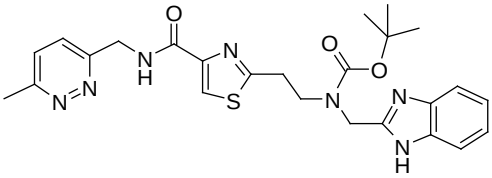
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (62)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,25 mmol), (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (41 mg, 0,37 mmol), DIPEA (130 µl, 0,75 mmol) y HATU (142 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (125 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 496,1 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-metilpiridazin-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (63)**

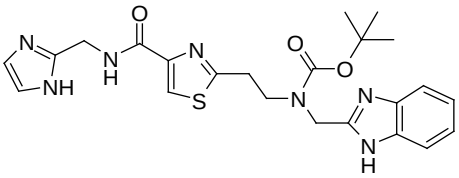


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,23 mmol, un 92 % de pureza), (6-metilpiridazin-3-il)metanamina (42 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) y HATU (130 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título en bruto (99 mg, 67 %, un 79 % de pureza) después de la cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 70 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 508,10 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (64)**

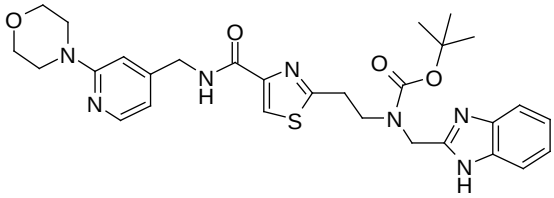


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,25 mmol), 1-(1H-imidazol-2-il)metanamina (42 mg, 0,25 mmol), DIPEA (164 µl, 0,99 mmol) y HATU (188 mg, 0,50 mmol) en DMF (2 ml) dio el

compuesto del título (65 mg, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 482,25 $[M + H]^+$

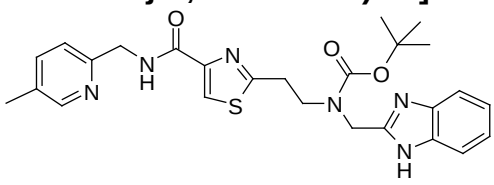
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il] metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (65)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,25 mmol), [3-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metanamina (48 mg, 0,25 mmol), DIPEA (164 µl, 0,99 mmol) y HATU (189 mg, 0,50 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (112 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 578,10 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (66)**

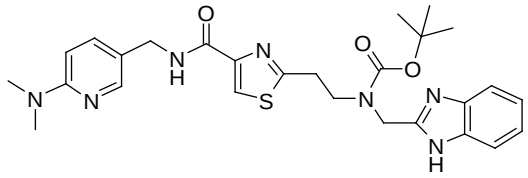


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,20 mmol, un 80 % de pureza), 1-(5-metilpiridin-2-il)metanamina (29

mg, 0,24 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) y HATU (15 1 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (48 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,1 $[M + H]^+$

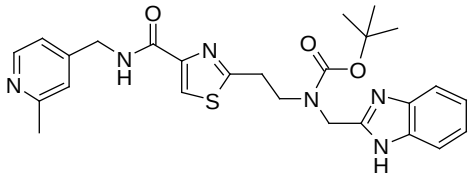
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[6-(dimetilamino)piridin-3-il] metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (67)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,20 mmol, un 80 % de pureza), 5-(aminometil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (30 mg, 0,20 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) y HATU (151 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (36 mg, 34 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 536,35 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-metilpiridin-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (68)**

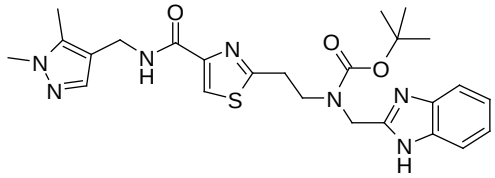


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-

benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,20 mmol, un 80 % de pureza), 1-(2-metilpiridin-4-il)metanamina (36 mg, 0,30 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) y HATU (151 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (36 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,3 $[M + H]^+$

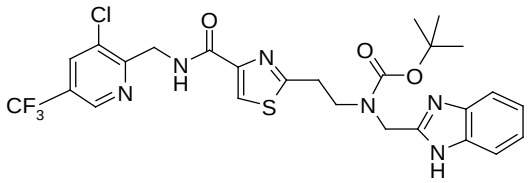
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (69)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,20 mmol, un 80 % de pureza), 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina (37 mg, 0,30 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) y HATU (151 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (74 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 510,15 $[M + H]^+$

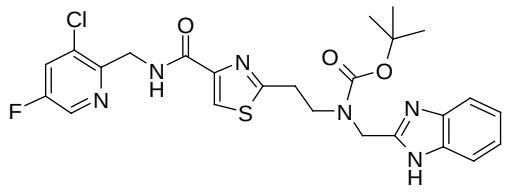
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (70)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanamina (87 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol) y HATU (135 mg, 0,354 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (216 mg, 69 %, un 45 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 595,1 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (71)**

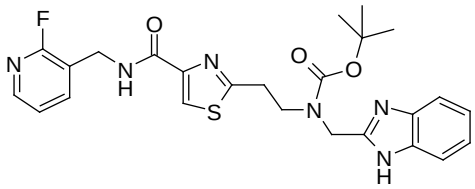


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de (3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanamina (70 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol) y HATU (135 mg, 0,354 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (157 mg, 76 %, un 62 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de

EtOAc / heptano). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 545,15 $[M + H]^+$

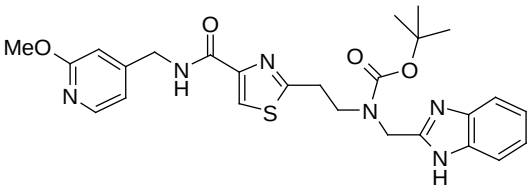
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-fluoropiridin-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (72)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), 1-(2-fluoropiridin-3-il)metanamina (47,01 mg, 0,373 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,745 mmol) y HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (0,359 g, cuant.) en forma de un sólido de color pardo después de la evaporación del disolvente. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 511,10 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-metoxipiridin-4-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (73)**



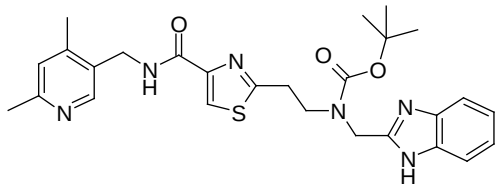
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), 1-(2-metoxipiridin-4-il)metanamina (49 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,708 mmol) y HATU (135 mg, 0,354

mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (104 mg, 81 %, un 96 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 30 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,07 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 523,3 $[M + H]^+$

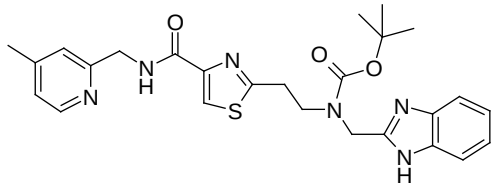
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4,6-dimetilpiridin-3-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (74)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), diclorhidrato de (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina **(B1)** (93 mg, 0,354 mmol, un 80 % de pureza), DIPEA (0,206 ml, 1,18 mmol) y HATU (135 mg, 0,354 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (77 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 521,05 $[M + H]^+$

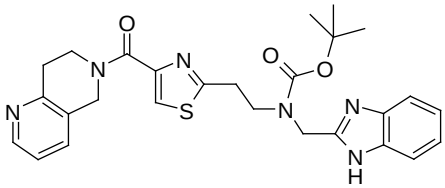
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (75)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), diclorhidrato de (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (93 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,123 ml, 0,708 mmol) y HATU (135 mg, 0,354 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,10 $[M + H]^+$

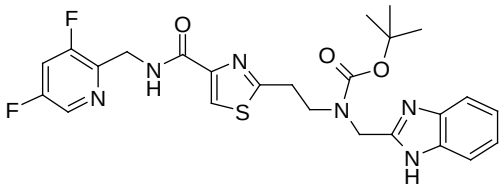
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (76)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), diclorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (62 mg, 0,298 mmol), DIPEA (0,173 ml, 0,994 mmol) y HATU (151 mg, 0,398 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 519,15 $[M + H]^+$

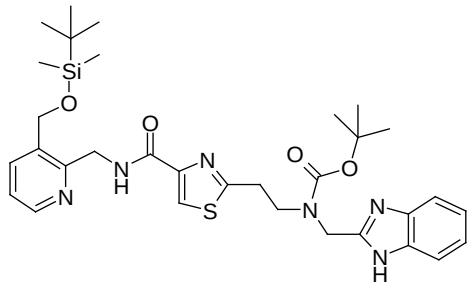
**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil] carbamoil} -1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (77)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (100 mg, 0,236 mmol, un 95 % de pureza), diclorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (65 mg, 0,298 mmol), DIPEA (0,173 ml, 0,994 mmol) y HATU (151 mg, 0,398 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (112 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 529,10 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-{[(terc-butildimetilsilil)oxi] metil} piridin-2-il) metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (78)**

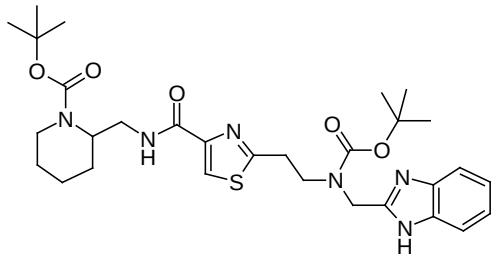


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)**

(15,94 mg, 0,04 mmol), (3-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)metanamina **(C3)** (10 mg, 0,04 mmol), DIPEA (0,03 ml, 0,16 mmol) y HATU (30,13 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (17,5 mg, 34 %, un 30 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 637,15 $[M + H]^+$

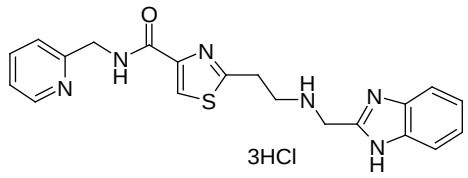
**2-{[(2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-il)formamido]metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (79)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (200 mg, 0,5 mmol), 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg, 0,7 mmol), TEA (66,16 µl, 0,5 mmol) y HATU (280 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (50 mg, 17 %) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) seguido de HPLC preparativa básica.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 599,4 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 12)**

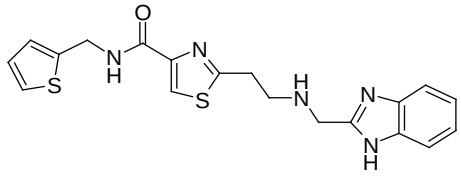



De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 4 M en dioxano (11 ml) y N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(9)** (2,2 g, 4,47 mmol) en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (sal de HCl) (1,7 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la trituración a partir de $Et_2O$ (2 x 30 ml) seguido de DCM (2 x 20 ml) y $Et_2O$ (2 x 30 ml).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,39 (s, 1H), 9,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 - 8,75 (m, 1H), 8,44 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,76 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 7,44 (dc, J = 6,5, 3,4 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,66 (dt, J = 38,8, 7,1 Hz, 4H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 493,4 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(tiofen-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 16)**



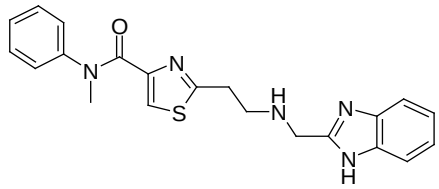

De una forma similar a la del procedimiento general 7, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(tiofen-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(12)** (180 mg, 0,362 mmol) y 50 % de TFA en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (51 mg, 34 %, un 98 % de pureza) como un aceite de color blanco

después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 8,05 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,19 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 4H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 398,5 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-metil-N-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 19)**

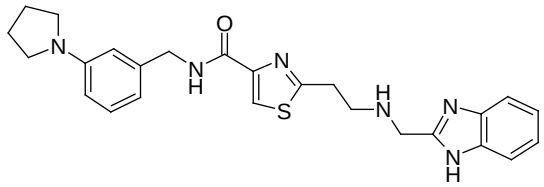


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[metil(fenil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(15)** (110,12 mg, 0,224 mmol) y 50 % de TFA en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (40 mg, 45 %, un 85 % de pureza) como un aceite de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 7,69 (s a, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 5H), 7,10 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 3H), 3,18 (s a, 2H), 3,05 (s a, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 392,5 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 21)**

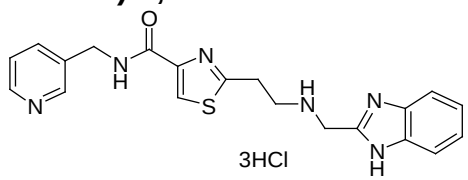


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(16)** (100 mg, 0,178 mmol) y 50 % de TFA en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (70 mg, 69 %, un 82 % de pureza) como un aceite de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 7 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 7,94 (s, 1H), 7,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,12 - 3,05 (m, 4H), 2,00 - 1,90 (m, 4H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 461,6 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 35)**



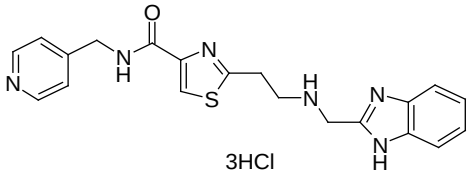

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(22)** (184 mg, 0,374 mmol) y HCl 4 M en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio el compuesto del título (80 mg, 53 %) como la sal de tri HCl en forma de un sólido de color blanco después de la precipitación con $Et_2O$.

RMN de 1H (DMSO-d6, 400 MHz): d [ppm] = 10,28 (s a, 3H), 9,64 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

8,25 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 493,3 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 36)**

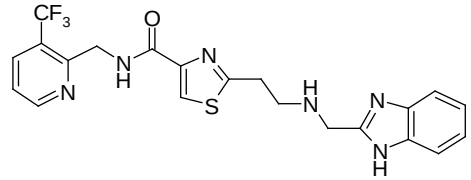



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(23)** (145,8 mg, 0,296 mmol) y HCl 4 M en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio el compuesto del título (70 mg, 47 %) como la sal de tri HCl en forma de un sólido de color blanco después de la precipitación con $Et_2O$.

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): d [ppm] = 10,40 (s a, 3H), 9,69 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 493,3 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 37)**

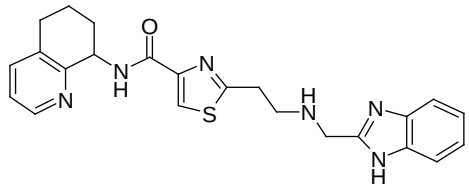


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(24)** (86,33 mg, 0,154 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio el compuesto del título (25 mg, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 15 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 461,6 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 38)**

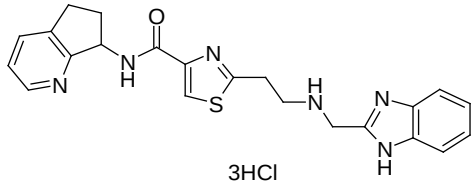


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(25)** (82,03 mg, 0,154 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio el compuesto del título (35 mg, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 15 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 5,22 - 5,12 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 3H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 433,6 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{5H,6H, 7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 39)**



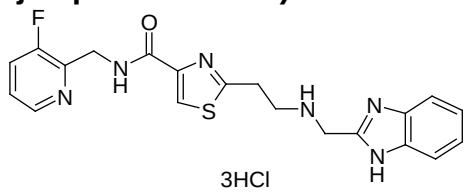

De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (6,36 ml) a N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol 2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(26)** (1,32 g, 2,55 mmol) en dioxano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h para dar el compuesto del título (1,03 g, 76 %) después de la cristalización a partir de DCM / MeOH.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 6,7, 3,3 Hz, 2H), 7,66 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 5,95 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 17,1, 8,7 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,51 (dc, J = 12,9, 9,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 419,05 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de**

**Ejemplo con n.º 40)**

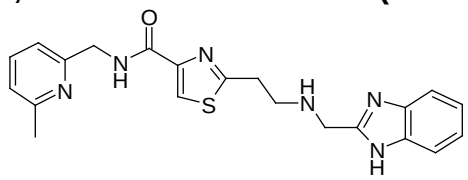



De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (16,57 ml, 66,26 mmol) a N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(27)** (4,13 g, 6,63 mmol) en dioxano (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título (3,04 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco después de la precipitación a partir de $Et_2O$ (100 ml).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 411,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 42)**



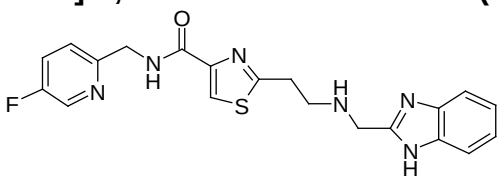

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-metilpiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(29)** (79,5 mg, 0,157 mmol) y HCl 4 M en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (25,5 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la

purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 15 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,09 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 405,5 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(5-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 43)**

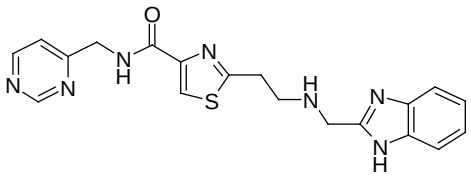


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(30)** (80,2 mg, 0,157 mmol) y HCl 4 M en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el compuesto del título (12,5 mg, 17 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 15 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 411,5 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(pirimidin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 44)**

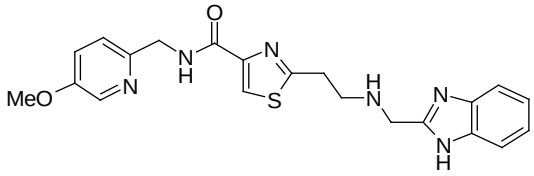


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(pirimidin-4-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(31)** (75 mg, 0,152 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (22 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 8 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 394,4 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(5-metoxipiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 45)**



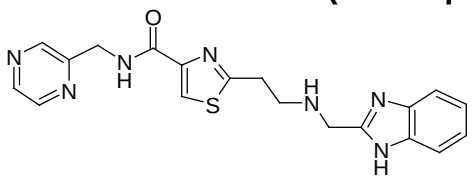
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-metoxipiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(32)** (80 mg, 0,153 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (53 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por

cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 8 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,17 - 8,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 423,4 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(pirazin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 46)**



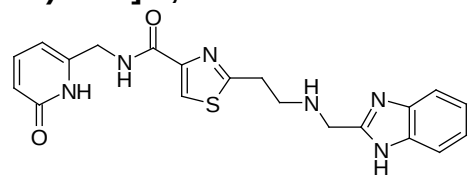
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(pirazin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(33)** (70 mg, 0,142 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (30 mg, 53,7 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 8 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,63 (s, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método I): [*m / z*]: 394,4 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-**

**2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 47)**

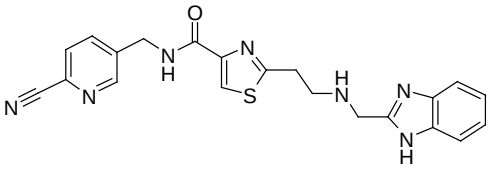


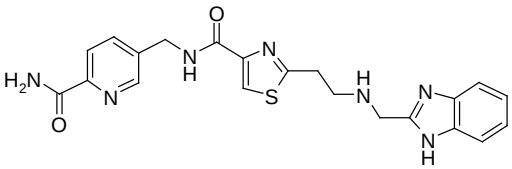
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(34)** (70 mg, 0,138 mmol) y HCl 4 M en dioxano HCl (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (30 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 8 % de MeOH en DCM).

RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): d [ppm] = 8,12 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método J): [*m / z*]: 409,4 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 56) y 5-{[(2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-il)formamido]metil} piridina-2-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 54)**





De una forma similar a la del procedimiento general 2, una mezcla de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-carbamoilpiridin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(35)** y N-(1H-1,3-benzodiazol-2-

ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-cianopiridin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(36)** (80 mg, 0,155 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio dos productos. Formamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 54)** (16 mg, 23 %) se aisló a continuación de la cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH, 9 : 1). Nitrilo en bruto **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 56)** también se aisló y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa básica para dar el producto requerido en forma de un sólido de color pardo (24 mg, 37 %).

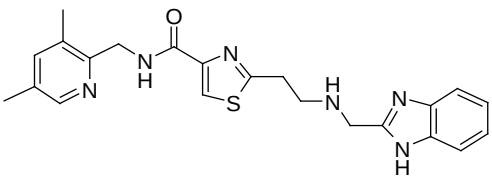
Formamida: RMN de 1H (Metanol-d4, 400 MHz): d [ppm] = 8,49 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método I): [*m / z*]: 436,5 $[M + H]^+$

Nitrilo: RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 9,08 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 29,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,18 - 3,15 (m, 2H), 2,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método I): [*m / z*]: 418,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3,5-dimetilpiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 57)**



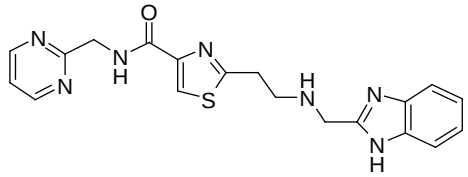
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-

benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(37)** (198 mg, 0,36 mmol) y HCl 12 M (0,307 ml, 8,42 mmol) en MeOH (10 ml) a 40 ºC durante 21 h, dio el compuesto del título (90 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

HPLCMS (Método B): [m/z]: 421,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 61)**



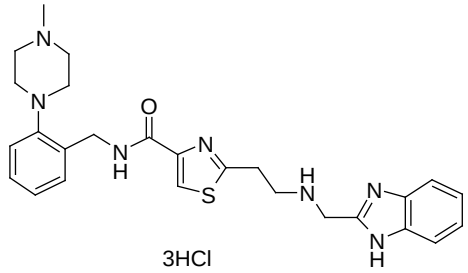
De una forma similar a la del procedimiento general 2, 2-({[(terc-butoxi)carbonil](2-{4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)amino}metil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(38)** (86 mg, 0,145 mmol) y HCl 12 M (0,282 ml, 3,378 mmol) en MeOH (2 ml) a 40 ºC durante 24 h, dio el compuesto del título (24 mg, 42 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 100 % de DCM, 90 % de DCM: 10 % de MeOH y 90 % de DCM : 10 % de amoniaco metanólico) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,75 (dd,

J = 10,2, 5,4 Hz, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, J = 36,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 394,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 68)**

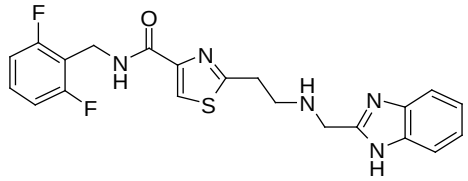



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(39)** (13,4 mg, 0,02 mmol) en dioxano (0,5 ml) y HCl 4 M en dioxano (55,1 µl) a 50 ºC durante 16 h, dio el compuesto del título (11,5 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco después de la trituración con DCM.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,28 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,69 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 4H), 3,49 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 490,3 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 69)**

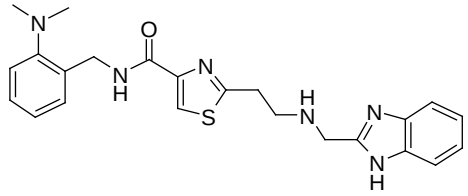


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2,6-difluorofenil)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(40)** (90 mg, 0,17 mmol) en dioxano (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (427 µl) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (15 mg, 20,6 %) como un sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,34 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 428,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(dimetilamino)fenil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 70)**



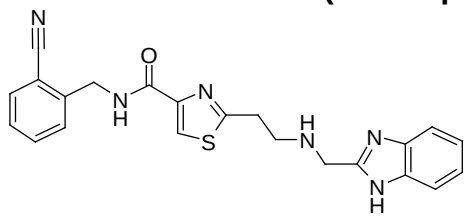
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(dimetilamino)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(41)** (73 mg, 0,14 mmol) en dioxano (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (341 µl) a 50 ºC durante 16 h dio el compuesto del título (8,7 mg, 14 %) a continuación de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd,

J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 5H), 7,02 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 435,3 $[M + H]^+$

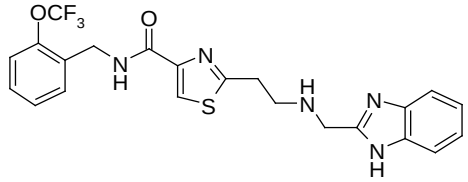
**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-cianofenil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 71)**



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-cianofenil)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(42)** (54 mg, 0,1 mmol) en dioxano (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (261 µl) a 50 ºC durante 12 h, dio el compuesto del título (8 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,11 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 72)**



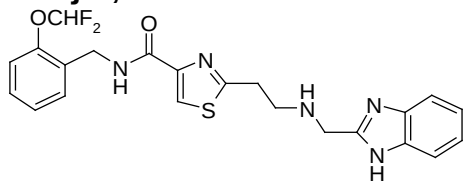
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1,3-

tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(43)** (110 mg, 0,191 mmol), HCl 12 M (0,317 ml, 4,458 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (41 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (d, J = 31,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 476,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 74)**

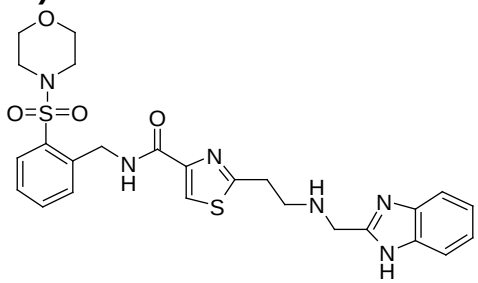


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(difluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo en bruto **(45)** (470 mg), HCl 12 M (5 ml) en MeOH (5 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (56 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,79 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,06 (m, 5H), 4,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 458,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(morfolina-4-sulfonil) fenil] metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 75)**

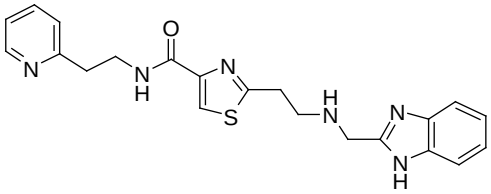


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(morfolina-4-sulfonil)fenil]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo en bruto **(46)** (440 mg), HCl 12 M (5 ml) en MeOH (5 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (67 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 11,8, 7,7 Hz, 4H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 4,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 4H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 4H), 2,99 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 541,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[2-(piridin-2-il)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 76)**

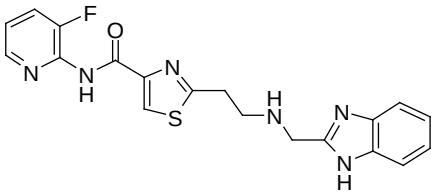


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió dioxano (2 ml) a N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[2-(piridin-2-il)etil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(47)** (52 mg, 0,103 mmol) y HCl 4 M en dioxano (257 µl, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título (11 mg, 26 %) en forma de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,44 (ddd, J = 5,0, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 4H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 407,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 77)**



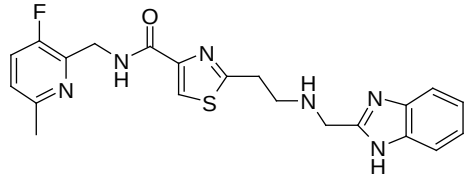
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió dioxano (4 ml) a N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo en bruto **(48)** (705 mg) y HCl 4 M en dioxano (1,56 ml, 6,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título (10 mg, 3,9 %) en forma

de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,41 (ddd, J = 8,4, 4,7, 3,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 4H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 397,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 79)**

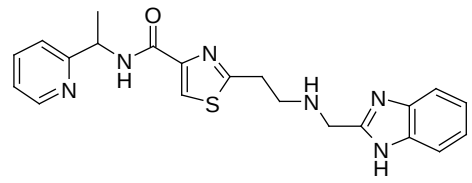


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,36 ml) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(50)** (76 mg, 0,14 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, para dar el compuesto del título (24 mg, 39 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,09 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 4,71 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[1-(piridin-2-il)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 80)**

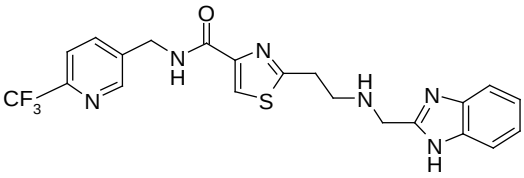


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,39 ml, 1,56 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[1-(piridin-2-il)etil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(51)** (78 mg, 0,15 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, para dar el compuesto del título (15 mg, 23 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 81)**



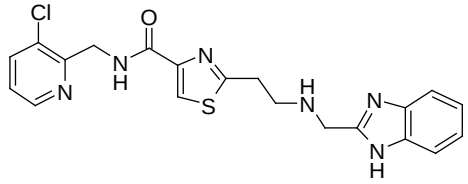
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,41 ml, 1,64 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(52)** (92 mg, 0,16 mmol) en dioxano (2 ml) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, para dar el compuesto del título (21 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 461,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 82)**

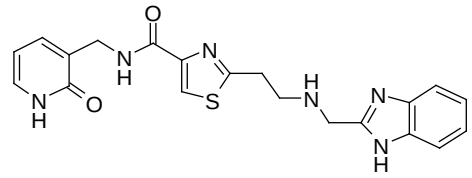


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(53)** (161 mg, 0,363 mmol) y HCl 12 M (1,6 ml, 19,2 mmol) en MeOH (1,6 ml) a 50 ºC durante 4 h, dio el compuesto del título (72 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,22 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 427,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 83)**

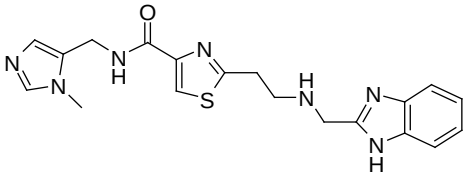


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(terc-butoxi)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo en bruto **(54)** (205 mg, 0,36 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (2 ml) a 50 ºC durante 4 h, dio el compuesto del título (66 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 6,15 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 409,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 84)**



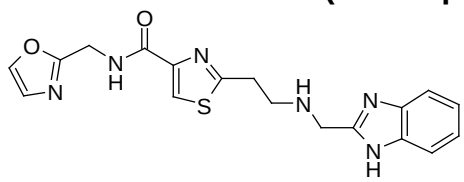
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(55)** (148 mg, 0,3 mmol) y HCl 4 M en dioxano (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título

(58 mg, 49 %) como un vidrio incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 3H), 7,28 - 6,97 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 396,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 85)**



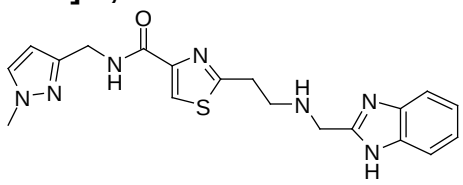
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,49 ml, 1,96 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(56)** (95 mg, 0,196 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, para dar el compuesto del título (13 mg, 17 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,11 (s, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 383,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)**

**metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 86)**

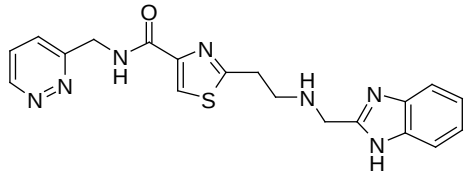


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,27 ml, 1,08 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(57)** (53 mg, 0,11 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h, para dar el compuesto del título (16 mg, 38 %) como un aceite transparente después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,08 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 6,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 396,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 87)**



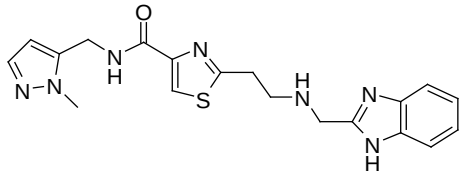
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,51 ml, 2,04 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(58)** (101 mg, 0,2 mmol) en dioxano (2 ml) a 50 ºC durante 1 h, para dar el compuesto del título (15 mg, 19 %) en forma de un sólido de color

castaño después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 9,10 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 394,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 88)**

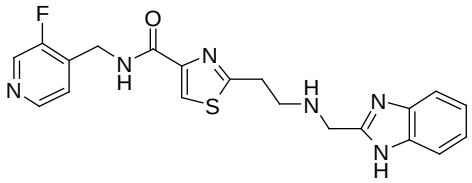


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,26 ml, 1,04 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(59)** (51 mg, 0,103 mmol) en dioxano (2 ml) a 50 ºC durante 1 h, para dar el compuesto del título (12 mg, 30 %) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,10 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 396,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-4-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 89)**

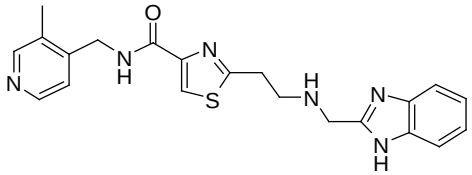


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(60)** (137 mg, 0,191 mmol, un 71 % de pureza) y HCl 12 M (1,4 ml, 16,8 mmol) en MeOH (1,4 ml) a 50 ºC durante 2 h dio el compuesto del título (46 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (s a, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 411,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-metilpiridin-4-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 90)**



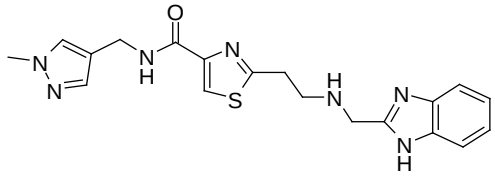
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (1,8 ml) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-metilpiridin-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(61)** (363 mg, 0,72 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título (203 mg, 55 %) en forma de un sólido de

color blanco. El sólido se obtuvo a partir de precipitación a partir de DCM / MeOH con la adición de heptano, seguido de un lavado con $Et_2O$.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 7,61 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H) (una señal de $CH_2$ ocultada por el disolvente)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 91)**

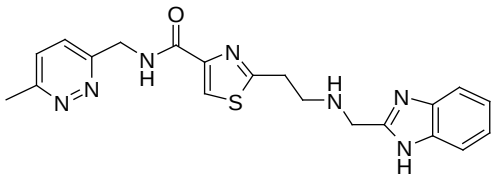


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(62)** (125 mg, 0,25 mmol) y HCl 12 M (0,49 ml, 5,88 mmol) en MeOH (5 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (42 mg, 42 %) como un sólido de de color amarillo / pardo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 38,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 396,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(6-metilpiridazin-3-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 93)**

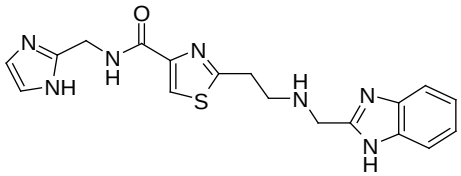


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(6-metilpiridazin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo en bruto **(63)** (99 mg, 0,154 mmol, un 79 % de pureza) y HCl 12 M (1 ml) en MeOH (1 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (32 mg, 51 %) como un sólido de color pardo claro después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 9,01 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 408,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 95)**

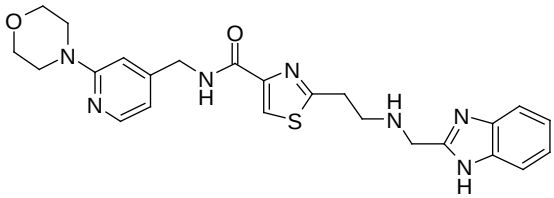


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-(2-{4-[(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(64)** (61 mg, 0,13 mmol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, para dar el compuesto del título (23 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (s a, 2H), 7,13 (dd, J = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 7,00 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 382,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 96)**

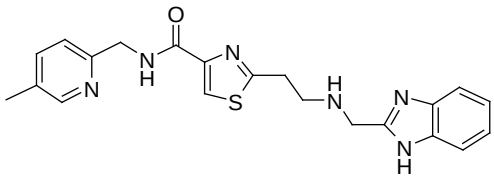


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metil} carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(65)** (108 mg, 0,19 mmol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente durante 15 h, para dar el compuesto del título (46 mg, 51 %) en forma de un sólido de color naranja después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,90 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 2H), 7,14 (dc, J = 7,1, 3,9 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 29,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H) 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 478,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(5-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 97)**

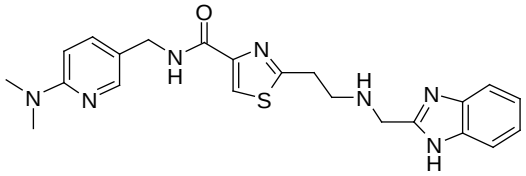


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,24 ml, 0,96 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(5-metilpiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(66)** (48 mg, 0,095 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 12 h para dar el compuesto del título (10 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 407,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 98)**



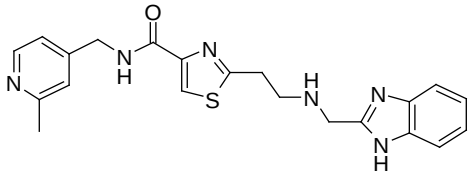
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,17 ml, 0,68 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(67)** (36 mg, 0,07 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 12 h para dar el compuesto del título (8 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por HPLC

preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 436,3 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 99)**

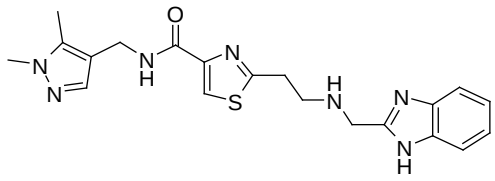


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,18 ml, 0,72 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-metilpiridin-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(68)** (36 mg, 0,07 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 12 h para dar el compuesto del título (20 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 100)**

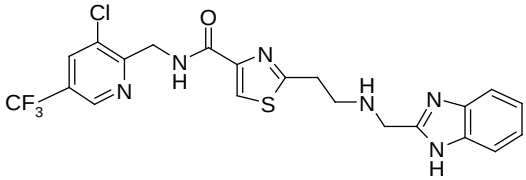


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (0,36 ml, 1,44 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(69)** (74 mg, 0,15 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 12 h, para dar el compuesto del título (19 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,05 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 410,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[3-cloro-5-(trifluorometil) piridin-2-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 101)**



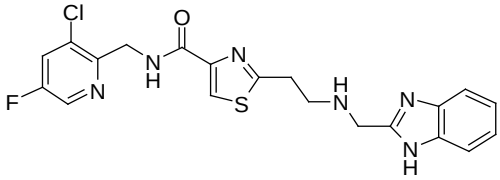
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-{2-[4-({[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(70)** (216 mg, 0,163 mmol, un 45 % de pureza) y HCl 12 M (2,1 ml) en MeOH (2,1 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (67 mg, 80 %) en forma de un sólido de

color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,91 - 8,86 (m, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 495,0 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 102)**

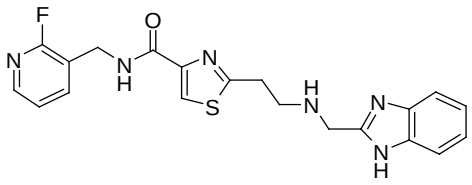


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(71)** (157 mg, 76 %, un 62 % de pureza) y HCl 12 M (1,6 ml) en MeOH (1,6 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (50 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 445,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 103)**

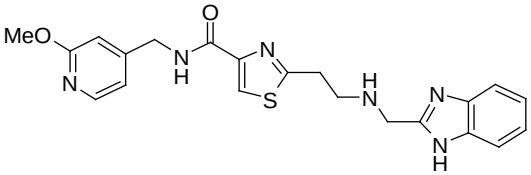


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-fluoropiridin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(72)** (127 mg, 0,249 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,622 ml, 2,487 mmol) en dioxano (4,4 ml) a temperatura ambiente durante 5 h, dio el compuesto del título (26 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,94 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,08 (m, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (m a, 2H)

HPLCMS (Método F): [*m / z*]: 411,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-metoxipiridin-4-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 104)**

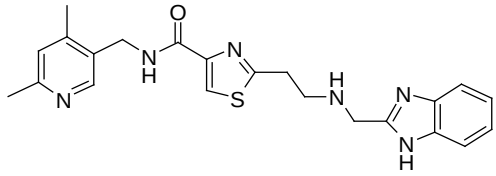


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(2-metoxipiridin-4-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(73)** (104 mg, 0,199 mmol, un 96 % de pureza) y HCl 12 M (1 ml) en MeOH (1 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (35 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,95 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 423,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 105)**

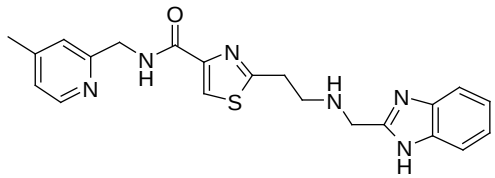


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(74)** (0,077 g, 0,148 mmol) y HCl 12 M (0,287 ml, 3,449 mmol) en MeOH (5 ml) a 45 ºC durante 20 h, dio el compuesto del título (25 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,56 - 7,37 (m a, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,16 (t, J = 6,5 Hz, 5H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 421,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(4-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 106)**

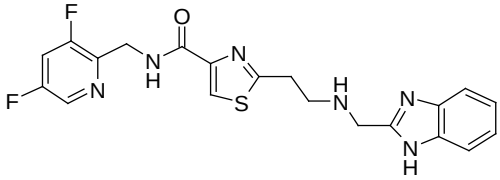


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(4-metilpiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(75)** (90 mg, 0,178 mmol) y HCl 12 M (0,345 ml, 4,143 mmol) en MeOH (5 ml) a 45 ºC durante 20 h, dio el compuesto del título (21 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 3H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 108)**

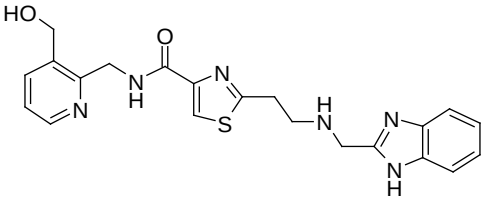


De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(77)** (112 mg, 0,21 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,53 ml, 2,119 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (36,7 mg, 40 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por HPLC preparativa neutra.

RMN de 1H (Metanol-$d_4$, 500 MHz): d [ppm] = 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 429,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 110)**



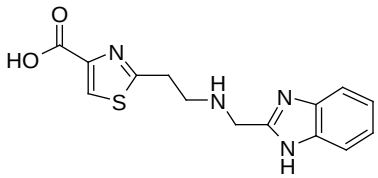
De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (3,28 ml, 13,13 mmol) a una solución de N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(78)** (191,5 mg, 0,09 mmol, un 30 % de pureza) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 h para dar el compuesto del título (8,9 mg, 23,5 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,21 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (m a, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 5,41 (s a, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 422,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 2 en lo que antecede:**

**Ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico (80)**

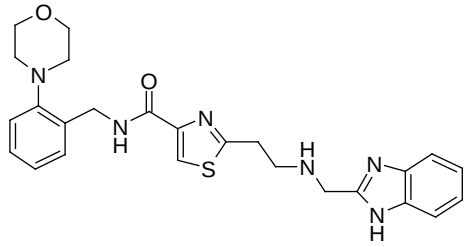


De una forma similar a la del procedimiento general 5, LiOH (0,142 g, 5,92 mmol) y 2-({[(terc-butoxi)carbonil]({2-[4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]etil})amino}metil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(7)** (1,12 g) en THF / Se agitó agua (50 ml / 10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~ 1 - 2 usando una solución de $KHSO_4$ saturado y después se concentró a vacío. El residuo en bruto se trituró con DCM / IPA seguido de MeOH / EtOAc para dar el compuesto del título (1,2 g, un 50 % de pureza) en forma de un sólido de color crema.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,39 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 303,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{[2-(morfolin-4-il)fenil] metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 63)**



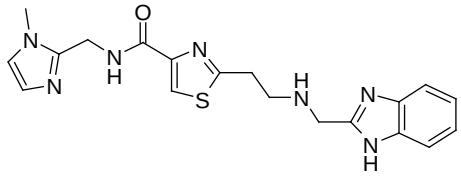
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(80)** (200 mg, 0,66 mmol, un 50 % de pureza), 1-[2-(morfolin-4-il)fenil]metanamina (127 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,35 ml, 1,98 mmol) y HATU (377 mg, 0,99 mmol) en DMF (5

ml) dio el compuesto del título (37 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,88 - 3,80 (m, 4H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 4H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 477,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 64)**

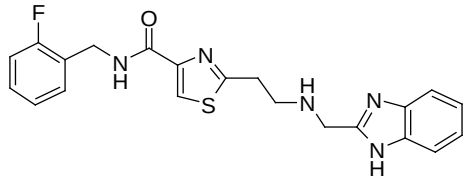


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(80)** (200 mg, 0,33 mmol, un 50 % de pureza), 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina (36 mg, 0,33 mmol), DIPEA (230 µl, 1,32 mmol) y HATU (189 mg, 0,496 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (15 mg, 12 %) después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,09 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 396,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(2-fluorofenil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 65)**



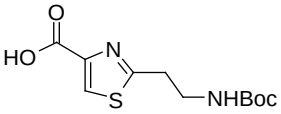
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(80)** (200 mg, 0,53 mmol, un 50 % de pureza), 1-(2-fluorofenil)metanamina (66 mg, 0,53 mmol), DIPEA (369 µl, 2,12 mmol) y HATU (302 mg, 0,79 mmol) en DMF (2 ml) dio el compuesto del título (13 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,09 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 410,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 4 en lo que antecede:**

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (87)**



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(1)** (8 g, 26,63 mmol) y LiOH (1,91 g, 79,90 mmol) en THF / agua (200 ml / 70 ml) a temperatura ambiente durante 20 h, dio el compuesto del título (10,16 g, 99,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

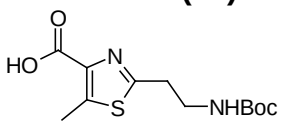
RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,32 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H, solapamiento con disolvente), 3,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H),

1,36 (s, 9H)

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,24 (s, 1H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 294,9 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (88)**

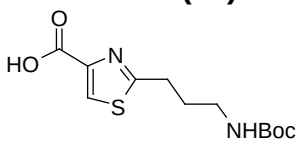



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo **(3)** (769 mg, 2,56 mmol) y LiOH (310 mg, 13 mmol) en THF / agua (20 ml / 20 ml) dio el compuesto del título (681 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 12,76 (s, 1H), 6,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,05 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (89)**

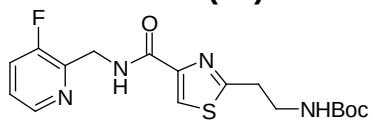



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(4)** (726 mg, 2,31 mmol) y LiOH (166 mg, 6,93 mmol) en THF (12 ml) y agua (4 ml) dio el compuesto del título en bruto (791 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,13 (s, 1H), 6,91 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 4H), 1,83 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 285 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (90)**

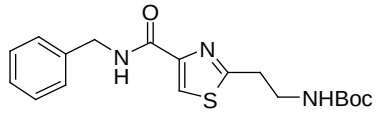



De una forma similar a la del procedimiento general 6, diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (8,03 g, 40,35 mmol), ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (10,2 g, 26,9 mmol), DIPEA (28,1 ml, 161,4 mmol) y HATU (12,3 g, 32,3 mmol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (13,27 g) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H, solapamiento con disolvente de RMN), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 381 $[M + H]^+$

**N-{2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo (91)**



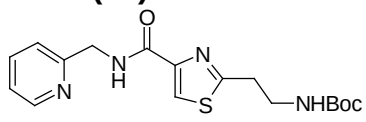

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (4,09 g, 15,0 mmol), bencilamina (1,8 ml, 16,5 mmol), DIPEA (7,9 ml, 45,1 mmol) y HATU (8,570 g, 22,5 mmol) en DCM (205 ml) dio el compuesto del título (3,38 g, 56 %, un 90 %

de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,03 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 384 $[M + Na]^+$

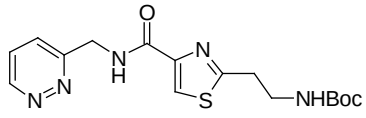
**N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (92)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (0,500 g, 1,836 mmol), 1-(piridin-2-il)metanamina (0,199 g, 1,836 mmol), HATU (1,047 g, 2,754 mmol) y DIPEA (0,959 ml, 5,508 mmol) en DCM (25 ml), dio el compuesto del título (0,905 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (usando un gradiente de un 20 % de heptano : 80 % de acetato de etilo a un 100 % de acetato de etilo).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 363,05 $[M + H]^+$

**N-(2-{4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (93)**



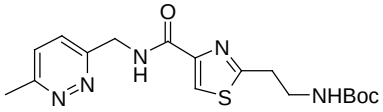
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (0,7 g, 2,57 mmol),

piridazin-3-ilmetanamina (0,42 g, 3,86 mmol), DIPEA (2,24 ml, 12,85 mmol) y HATU (1,47 g, 3,86 mmol) en DMF (15 ml) dio el compuesto del título (0,919 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH-DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 9,21 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,41 - 8,32 (m a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m a, 1H), 7,77 - 7,69 (m a, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,96 (s a, 1H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 364,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(6-metilpiridazin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (94)**



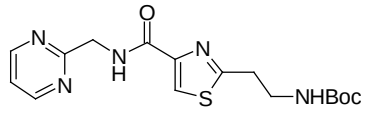

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (1,3 g, 4,15 mmol), clorhidrato de (6-metilpiridazin-3-il)metanamina (0,8 g, 5,01 mmol), DIPEA (2,89 ml, 16,61 mmol) y HATU (1,90 g, 5,01 mmol) en THF (35 ml) y DMF (5 ml), dio el compuesto del título (0,878 g, 45 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / EtOAc) seguido de una segunda cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 70 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (c, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (t,

J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,05 $[M + H]^+$

**N-(2-{4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (95)**



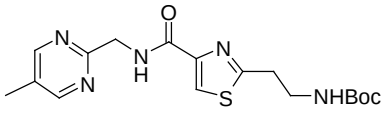
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (0,7 g, 2,57 mmol), pirimidin-2-ilmetanamina (0,42 g, 3,86 mmol), DIPEA (2,24 ml, 12,85 mmol) y HATU (1,47 g, 3,86 mmol) en DMF (15 ml) dio el compuesto del título (0,545 g, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (t ap., J = 4,8 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,26 (t, J

= 6,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 364,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(5-metilpirimidin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (96)**

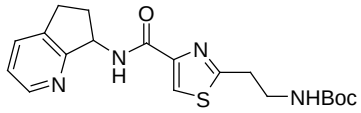


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (500 mg, 1,6 mmol, un 87 % de pureza), (5-metilpirimidin-2-il)metanamina (295 mg, 2,4 mmol), DIPEA

(1,39 ml, 7,99 mmol) y HATU (911 mg, 2,4 mmol) en THF (15 ml) y DMF (3 ml) dio el compuesto del título en bruto (600 mg, 85 %, un 85 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 80 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,10 $[M + H]^+$

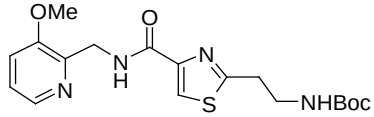
**N-{2-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridina-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil} carbamato de terc-butilo (97)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (1,2 g, 4,41 mmol), clorhidrato de 5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-amina (1,13 g, 6,61 mmol), DIPEA (2,3 ml, 13,22 mmol) y HATU (2,51 g, 6,61 mmol) en DMF (24 ml) dio el compuesto del título (1,53 g, 85 %) como un polvo de color rosa pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 389,15 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-metoxipiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (98)**



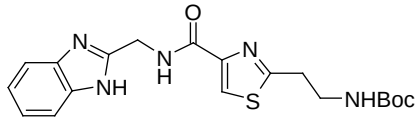

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (250 mg, 0,918 mmol), diclorhidrato de (3-metoxipiridin-2-il)metanamina (213 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,80 ml, 4,59 mmol) y HATU (524 mg, 1,38 mmol) en DCM (15 ml) dio el

compuesto del título en bruto (417 mg) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 30 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,68 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,76 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 393,40 $[M + H]^+$

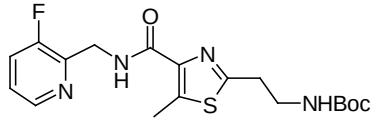
**N-[2-(4-{[(3-metoxipiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (99)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(87)** (250 mg, 0,918 mmol), 1-(1H-benzoimidazol-2-il)metanamina (149 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,48 ml, 2,75 mmol) y HATU (524 mg, 1,38 mmol) en DCM (15 ml) dio el compuesto del título en bruto (0,709 mg, cuantitativo, un 81 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 402 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1,3-tiazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (100)**



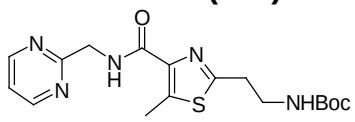

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-

butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico **(88)** (680 mg, 2,37 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (615 mg, 3,09 mmol), TEA (1,16 ml, 8,0 mmol) y HATU (1350 mg, 3,56 mmol) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título (824 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,45 (m, 2H), 7,42 (ddd, J = 9,4, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 395,15 $[M + H]^+$

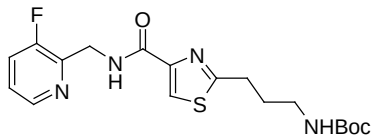
**N-(2-{5-metil-4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (101)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico **(88)** (0,315 g, 0,912 mmol), 1-(pirimidin-2-il)metanamina (0,119 g, 1,094 mmol), THF (7 ml), DMF (1 ml), DIPEA (0,318 ml, 1,824 mmol) y HATU (0,416 g, 1,094 mmol), dio el compuesto del título (0,134 g, 27 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (con un gradiente de un 30 - 100 % de EtOAc en heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,10 $[M + H]^+$

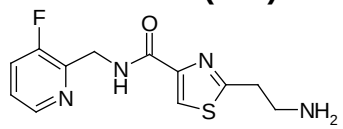
**N-[3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)propil] carbamato de terc-butilo (102)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(89)** (661 mg, 2,31 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (689 mg, 3,46 mmol), DIPEA (2,41 ml, 13,85 mmol) y HATU (1053 mg, 2,77 mmol) en DMF (4 ml) y THF (4 ml) dio el compuesto del título (914 mg, 93 %, un 93 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 395,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (103)**



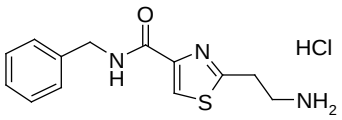

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (35,3 ml) y N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(90)** (13,3 g, 28,25 mmol) en MeOH (250 ml) se agitaron a 50 ºC durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título (12,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,98 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 280,9 $[M + H]^+$

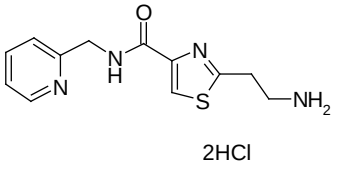
**Clorhidrato de 2-(2-Aminoetil)-N-bencil-1,3-tiazol-4-carboxamida (104)**



De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (2,5 ml) y N-{2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(91)** (456 mg, 1,29 mmol) en MeOH (4,5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (336 mg, 100 %) en forma de un sólido de color beige. El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación.

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 261,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (105)**

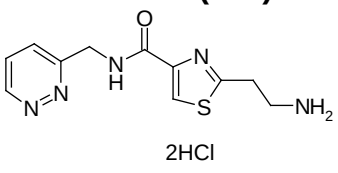


2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(92)** (0,905 g, 2,50 mmol), HCl 12 M (4,852 ml, 58,23 mmol) en MeOH (9 ml), dio el compuesto del título (0,840 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 262,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (106)**



2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(2-{4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(93)** (0,919 g, 2,53 mmol) y HCl 12 M (4,22 ml) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente

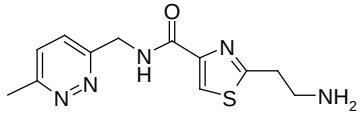
durante 16 h, dio el compuesto del título (0,840 g, 97 %) como un residuo de color pardo.

RMN de 1H (óxido de deuterio, 500 MHz): d [ppm] = 9,17 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,48 - 3,43

(m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 263,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (107)**



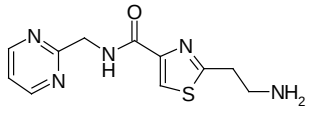

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(6-metilpiridazin-3-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(94)** (878 mg, 1,86 mmol) y HCl 12 M (3,10 ml) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título (764 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 4H), 2,91 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 277,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (108)**



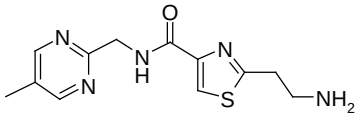

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(2-{4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(95)** (0,545 g, 1,499 mmol) y HCl 12 M (4,22 ml) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (0,530 g, cuant.) en forma de una espuma de color amarillo pálida.

RMN de 1H (óxido de deuterio, 500 MHz): d [ppm] = 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,47 (t ap., J = 5,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 263,95 $[M + H]^+$ como la base libre (METCR1673 Genérico 2 min)

**2-(2-Aminoetil)-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (109)**



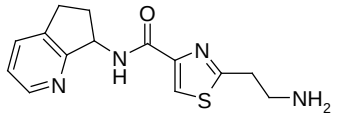
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(5-metilpirimidin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(96)** (600 mg, 1,59 mmol) y HCl 12 M (2,65 ml) en MeOH (10 ml) dio la base libre del compuesto del título (283 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de amoniaco 7 M en MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,77 - 8,70 (m, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 4,64 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 278,2 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridina-7-il}-1,3-**

**tiazol-4-carboxamida (110)**

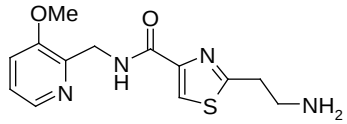


2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 4 M en dioxano (14,45 ml, 57,8 mmol) a una solución en agua helada de N-{2-[4-({5H, 6H, 7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}carbamato de terc-butilo **(97)** (1,53 g, 3,94 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El compuesto del título (1,32 g, 93 %) se aisló por filtración después de la precipitación a partir de $Et_2O$ (5 ml).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 289,05 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-[(3-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (111)**

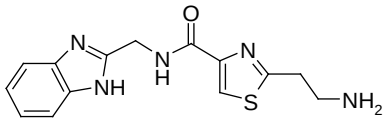


De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (2,5 ml) y N-[2-(4-{[(3-metoxipiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo en bruto **(98)** (417 mg) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,59 (s, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 292,95 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (112)**

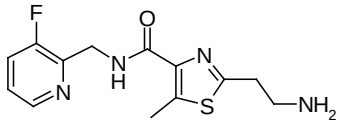


De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (2,5 ml) y N-(2-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo en bruto **(99)** (709 mg, 1,43 mmol, un 81 % de pureza) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (111 mg, 25 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (113)**



2HCl

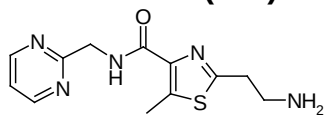
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(100)** (823 mg, 2,09 mmol) y HCl 12 M (3 ml) en MeOH (30 ml) dio el compuesto del título (794 mg, cuant.) en forma de un sólido de color castaño.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,40

(dt, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,73 (ddd, J = 9,9, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,32 - 3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 295,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (114)**

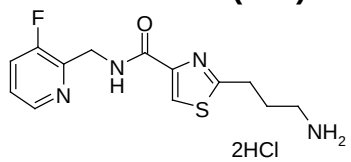



2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(2-{5-metil-4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(101)** (0,482 g, 0,795 mmol), MeOH (6 ml) y HCl 12 M (1,325 ml, 15,90 mmol) dio el compuesto del título (0,420 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 277,95 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(3-aminopropil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (115)**



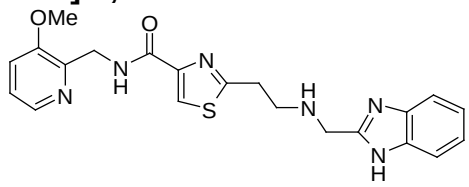

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 4 M en dioxano (2,89 ml, 11,55 moles) y N-[3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)propil]carbamato de terc-butilo **(102)** (0,91 g, 2,31 mmol) en dioxano (6 ml) y MeOH (2 ml) dio el compuesto del título (1,13 g, 85 %, un 64 % de pureza) como un aceite de color naranja pálido. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 295,00 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-metoxipiridin-2-il)**

**metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 59)**

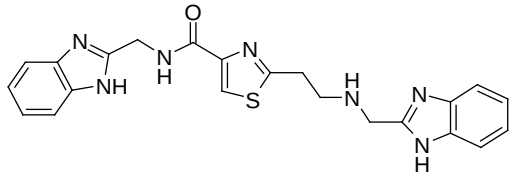


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(111)** (90 mg, 0,308 mmol) y 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (49 mg, 0,339 mmol) en DCE (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (91 mg, 0,431 mmol), dio el compuesto del título (50 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 423,2 $[M + H]^+$

**N-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)-2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil) amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 60)**



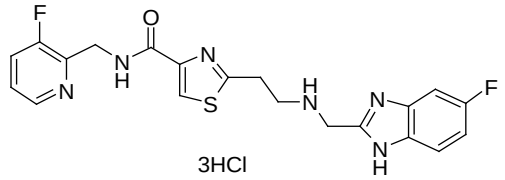
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 2-(2-aminoetil)-N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(112)** (111 mg, 0,368 mmol) y 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (59 mg, 0,405 mmol) en DCE (12 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de

$NaBH(OAc)_3$ (109 mg, 0,516 mmol), dio el compuesto del título (15 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,23 (s, 2H), 8,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,13 (tt, J = 7,0, 3,5 Hz, 4H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 430,3 $[M-H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[(6-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 114)**



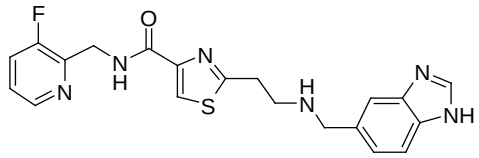

De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (200 mg, 0,49 mmol), 6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (89 mg, 0,539 mmol) y DIPEA (0,342 ml, 1,961 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (28 mg, 0,735 mmol), dio el compuesto del título (83 mg, base libre) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa básica. La base libre y HCl 12 M (1 ml) en MeOH (4 ml) se agitaron a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (111 mg, 42 %) después de la evaporación del disolvente a vacío.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,97 (s, 2H),

4,92 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 429,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-5-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 139)**

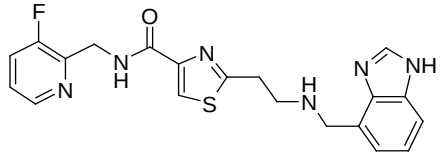


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (400 mg, 0,64 mmol, un 56 % de pureza), 1H-1,3-benzodiazol-5-carbaldehído (112 mg, 0,77 mmol) y DIPEA (0,56 ml, 3,19 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de mediante la adición de $NaBH_4$ (36 mg, 0,96 mmol), dio el compuesto del título (207 mg, 75,9 %) en forma de un sólido de color crema a continuación de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,31 - 8,29 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 411,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-4-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil] -1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 140)**

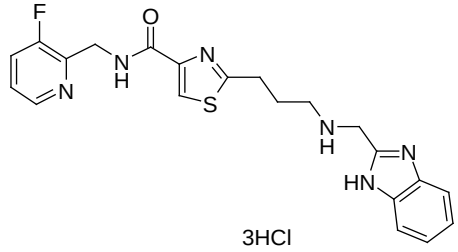


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (400 mg, 0,64 mmol, 56,3 % de pureza), 1H-1,3-benzodiazol-4-carbaldehído (112 mg, 0,77 mmol) y DIPEA (0,56 ml, 3,19 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de mediante la adición de $NaBH_4$ (36 mg, 0,96 mmol), dio el compuesto del título (255 mg, 96,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,41 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 411,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]propil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 134)**




De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(3-aminopropil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(115)** (150 mg, 0,261 mmol, un 64 % de pureza), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (46 mg, 0,314 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,05 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura

ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (15 mg, 0,39 mmol) dio el compuesto de la base libre (53 mg, 48 %) como un aceite incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,65 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H)

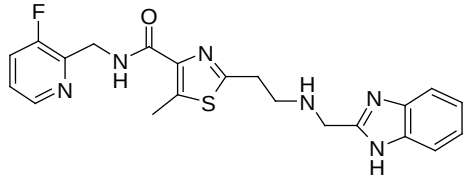
HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

La base libre (35 mg, 0,082 mmol) y HCl 12 M (20 µl, 0,247 mmol) se agitaron en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (44 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco después de que el disolvente se retirara a vacío.

RMN de 1H ($D_2O$, 500 MHz): d [ppm] = 8,50 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 3H), 7,66 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,85 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 164)**



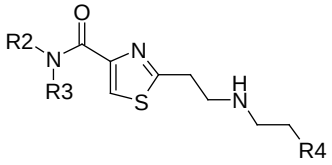

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida **(113)** (274 mg, 0,75 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído

(109 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,45 ml, 2,61 mmol) y $MgSO_4$ anhidro (200 mg) en MeOH (10 ml) y DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 20 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (60 mg, 1,48 mmol) dio el compuesto del título (140 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 9,9, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,13 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 7: 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 94)**



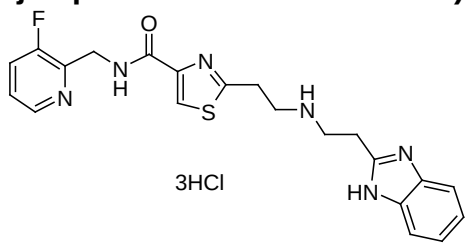

Se añadió diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (2,0 g, 3,96 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (1,12 g, 5,15 mmol) y DIPEA (10,6 ml, 59,45 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 30 ºC durante 6 d (la reacción se controló por LCMS). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se neutralizó usando $NaHCO_3$ sat. (ac.). La capa acuosa se extrajo usando 4 : 1 $CHCl_3$ / IPA (4 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se

purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 60 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 20 % de MeOH / EtOAc) seguido por cromatografía en columna de fase inversa neutra (una elución en gradiente de un 0 - 60 % de MeCN / agua) para dar el compuesto del título (0,173 g, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 94- sal de HCl)**



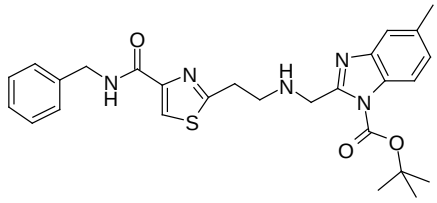

Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,38 ml, 9,82 mmol) a una solución de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 94)** (1,30 g, 2,98 mmol) en MeOH (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,16 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,2, 3,1

Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,1 $[M + H]^+$

**2-[({2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}amino)metil]-5-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (116)**

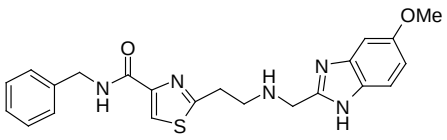


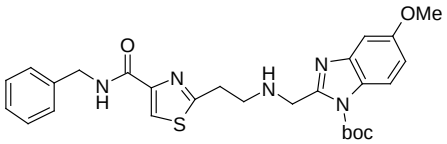
A una solución de 2-(2-aminoetil)-N-bencil-1,3-tiazol-4-carboxamida **(104)** (186 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,138 ml, 1 mmol), seguido de la adición de 2-(clorometil)-5-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(F)** (200 mg, 0,71 mmol) y la reacción se calentó a 90 ºC. Tras la compleción (LCMS) la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con DCM / MeOH, 95 : 5) en forma de un aceite de color amarillo (85 mg, 24 %).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): d [ppm] = 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 24,4, 4,2 Hz, 6H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,36 (s, 9H),

HPLCMS (Método I): [*m / z*]: 506,6 $[M + H]^+$

**2-[({2-[4-(bencilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]etil}amino)metil]-5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (117) y N-bencil-2-(2-{[(5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (118)**

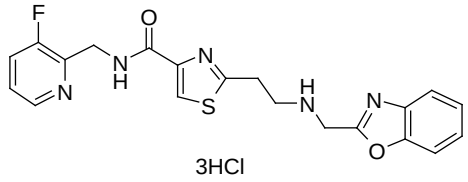



De una forma similar a la del procedimiento general 7, 2-(2-aminoetil)-N-bencil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**104)** (0,4 g, 2 mmol), 2-(clorometil)-5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(F)** (0,45 g, 2 mmol), DIPEA (0,4 g, 3 mmol) y NaI (0,23 g, 2 mmol) en MeCN (30 ml) en una atmósfera de argón a 90 ºC durante 18 h, dio una mezcla de un sólido de color rojo, (producto desprotegido de boc, 350 mg, 27 %) y el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (133 mg, 21 %) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH 5 - 7 %).

HPLCMS (Método I): [*m / z*]: 522,6 $[M + H]^+$ y 422,6 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 115)**



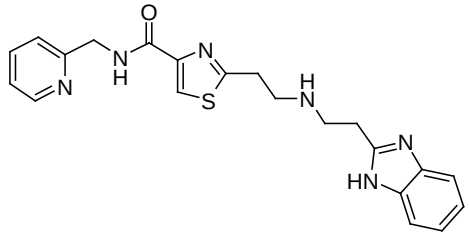

De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (300 mg, 0,735 mmol), 2-(clorometil)-1,3-benzoxazol (160 mg, 0,956 mmol), DIPEA (1,922 ml, 11,03 mmol) y DMF (15 ml) a 30 ºC durante 24 h, dio el compuesto del título (102 mg, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 4,77

(d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 412,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 58)**

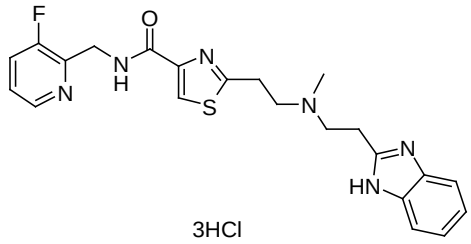


De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(105)** (240 mg, 0,72 mmol), 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (259 mg, 1,43 mmol) y DIPEA (2,17 ml, 12,53 mmol) en DMF (10 ml) dio el compuesto del título (64 mg, 22 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM seguido de amoniaco 0,8 M en MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 4H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil](metil)amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 112)**



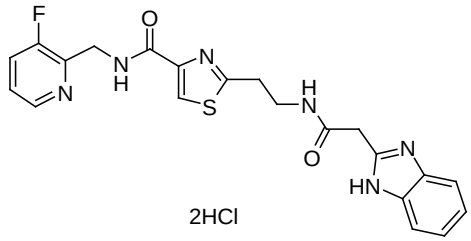

3HCl

Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 94)** (114 mg, 0,205 mmol), $Et_3N$ (0,143 ml, 1,025 mmol) y DMF (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió MeI (0,059 ml, 0,949 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 140 h. Se añadió agua (10 ml) y el disolvente se redujo a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa básica para dar la base libre (18 mg). Se añadieron MeOH (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,05 ml, 0,205 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (24 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 - 8,39 (m a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 - 7,84 (m a, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 4,84 (s, 2H, ocultada por el pico de $H_2O$), 3,99 - 3,84 (m, 6H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 439,1 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-{2-[2-(1H-1, 3-benzodiazol-2-il)acetamido]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 113)**

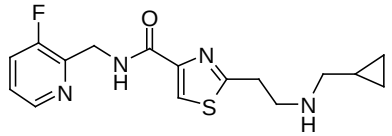



De una forma similar a la del procedimiento general 6, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (150 mg, 0,368 mmol), ácido 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acético (114 mg, 0,552 mmol), DIPEA (0,384 ml, 2,206 mmol) y HATU (210 mg, 0,52 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto de la base libre (73 mg) después de purificarse por HPLC preparativa básica. La base libre y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (6 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (97 mg, 51 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN de $^1$H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,60 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (td, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 4,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 439,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(Ciclopropilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (119)**



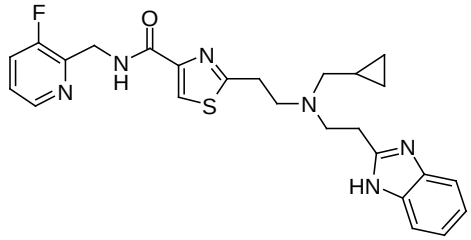

De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (56 % de pureza, 500 mg, 0,793 mmol), ciclopropanocarbaldehído (67 mg, 0,951

mmol) y DIPEA (0,552 ml, 3,17 mmol) en MeOH (7 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (45 mg, 1,19 mmol), dio el compuesto del título (149 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,92 (s, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,43 - 0,35 (m, 2H), 0,13 - 0,06 (m, 2H)

HPLCMS (Método F): [*m / z*]: 335,8 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil](ciclopropilmetil)amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 148)**



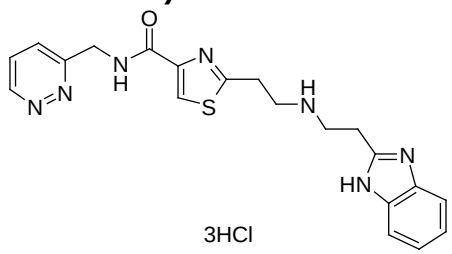

De una forma similar a la del procedimiento general 7, 2-{2-[(ciclopropilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(119)** (149 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (116 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,23 mmol) a 30 ºC durante 32 h dio el compuesto del título (5 mg, 2 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 -

10 % de MeOH en DCM, a continuación, 0 - 10 % de amoniaco 7 M en MeOH / DCM).

RMN de 1H (Acetona-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,30 - 3,11 (m, 6H), 2,67 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,10 - 0,94 (m, 1H), 0,60 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 479,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 122)**




De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(106)** (409 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (316,9 mg, 1,46 mmol) y DIPEA (3,18 ml, 0,02 moles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 d dio el producto de la base libre después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM seguido de purificación adicional por HPLC preparativa básica.

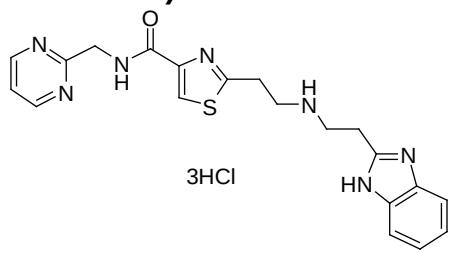
El producto de la base libre se volvió a disolver en MeOH (5 ml) y se trató con HCl 12 M (1 ml) durante 1 h para dar el compuesto del título (132 mg,

21 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 9,52 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 7,65 (td, J = 6,2, 5,5, 2,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,90 - 3,82 (m, J = 4,2 Hz, 4H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 408,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 129)**




De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(108)** (300 mg, 0,89 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (193,7 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (3,11 ml, 17,8 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 9 d dio el producto de la base libre después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM) seguido de purificación adicional por HPLC preparativa básica.

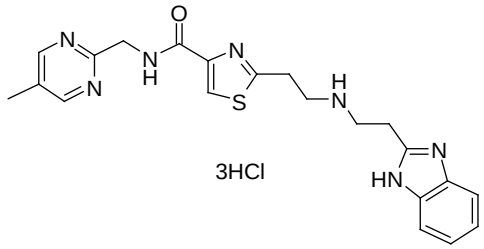
El producto de la base libre se volvió a disolver en MeOH (5 ml) y se trató con HCl 12 M durante 30 min para dar el compuesto del título (26 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($D_2O$, 500 MHz): d [ppm] = 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,15 (s,

1H), 7,67 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 7,53 (td, J = 6,2, 5,5, 2,1 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 408,1 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 8: 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 155)**

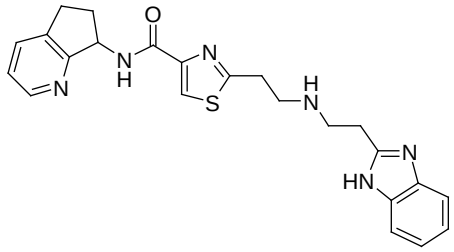



Se añadió DBU (15,37 µl, 0,1 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(109)** (36 mg, 0,1 mmol) en MeCN (3 ml). Se añadió N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (19 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con 10 % de $NaHCO_3$ (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó para dar un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (3 mg, 0,05 mmol) en AcOH (3 ml) a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), a continuación, se hizo básica mediante la adición lenta de NaOH 10 M (ac.). La mezcla a continuación se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con 4 : 1 de cloroformo / IPA (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa básica para dar el compuesto del título (8 mg, 67 %) como una película incolora.

RMN de 1H (Acetona-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,58 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 422,0 $[M + H]^+$

**N-{5H,6H,7H-Ciclopenta[b]piridin-7-il}-2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil] etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 158)**

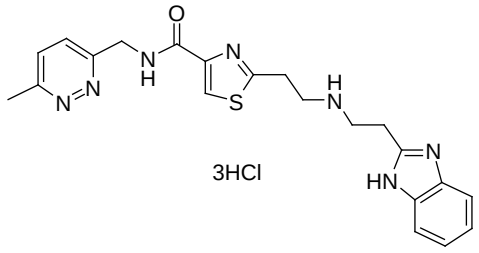


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida **(110)** (660 mg, 1,83 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (344 mg, 1,79 mmol) y DBU (0,8 ml, 5,37 mmol) en MeCN (8 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (180 mg, 3,22 mmol) en AcOH (10 ml) para dar el compuesto del título (176 mg, 25 %) en forma de una espuma de color amarillo pálida después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 10 % de amoniaco 3 M en MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 4,73 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 4H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 433,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 174)**




De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(107)** (382 mg, 0,932 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (161 mg, 0,839 mmol) y DBU (0,300 ml, 2,01 mmol) en MeCN (15 ml) a temperatura ambiente durante 2 h dio el producto intermedio de Michael requerido (163 mg, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 3 % de MeOH / DCM) seguido de una segunda purificación usando una columna de sílice Isolute con un gradiente de un 0 - 2 % de $NH_3$ 7 M / MeOH en DCM.

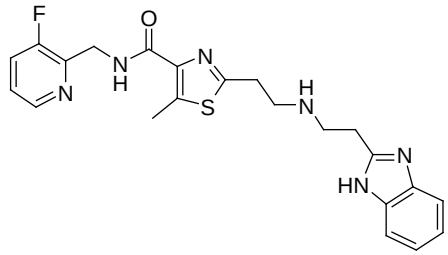
El producto intermedio de Michael (163 mg, 0,288 mmol) se hizo reaccionar con polvo de hierro (32 mg) en AcOH (3 ml) a 80 ºC durante 1 h para dar el compuesto del título (15 mg, 12 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido por cromatografía en columna de sílice de kp-NH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 9,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 2,59 (s, 3H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 422,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)**

**metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 165)**

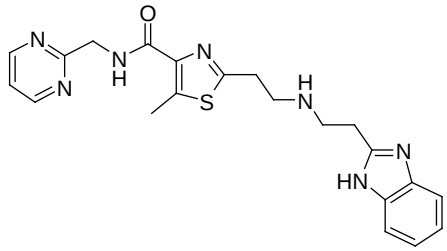


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida **(113)** (528 mg, 1,44 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (276 mg, 1,44 mmol) y DBU (0,64 ml, 0 moles) en MeCN (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 h dio el producto intermedio de Michael en bruto (50 %, 697 mg, 0,72 mmol) que a continuación se hizo reaccionar con polvo de hierro (40 mg) en AcOH (4 ml) a 80 ºC durante 1,5 h para dar el compuesto del título (99 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo 2 - 40 % de MeOH en DCM seguido de HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,06 (c, J = 6,3 Hz, 4H), 2,97 (c, J = 6,7 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-5-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 188)**



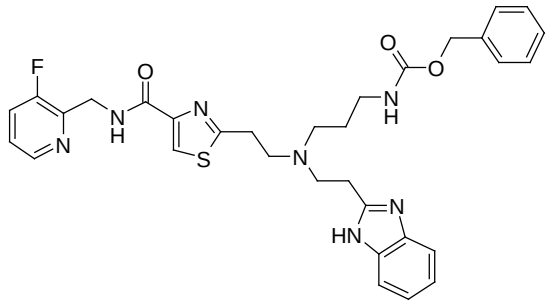
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(114)** (315 mg, 0,594 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (114 mg, 0,594 mmol) y DBU (0,266 ml, 1,781 mmol) en MeCN (12 ml) a temperatura ambiente durante 3 h dio el producto intermedio de Michael requerido (142 mg, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación usando una columna de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de un 0 - 6 % de MeOH en DCM.

El producto intermedio de Michael (142 mg, 0,248 mmol) se hizo reaccionar con polvo de hierro (42 mg) en AcOH (3 ml) a 80 ºC durante 1,5 h para dar el compuesto del título (7 mg, 7 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de un 0 - 8 % de MeOH en DCM.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 6,0, 3,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [m/z]: 422,2 $[M + H]^+$

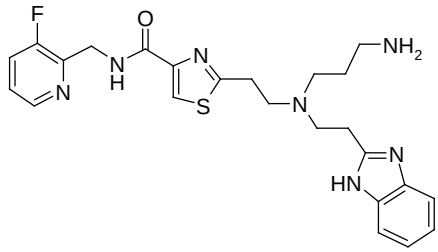
**N-(3-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil)carbamato de bencilo (el Compuesto de Ejemplo con n.º 179)**



De una forma similar a la del procedimiento general 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el **Compuesto de Ejemplo con n.º 94 -** base libre) (166 mg, 0,391 mmol), bencilo (3-oxopropil)carbamato (97 mg, 0,469 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,587 mmol) en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (22 mg, 0,587 mmol) dio el compuesto del título (94 mg, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método F): [*m / z*]: 616,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(3-Aminopropil)[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 163)**



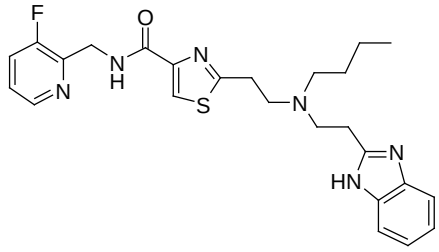
Una solución de bencilo N-(3-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil)carbamato **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 179)** (45 mg, 0,073 mmol) en AcOH / HBr

(1 : 1, 1 ml) se agitó a 50 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa básica dio el compuesto del título (16 mg, 45 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 6,0, 3,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,67 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 482,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil](butil)amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 157)**



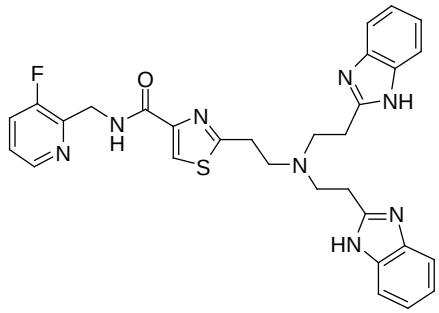
De una forma similar a la del procedimiento general 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el **Compuesto de Ejemplo con n.º 94 -** base libre) (60 mg, 0,141 mmol), butanal (12 mg, 0,174 mmol) y DIPEA (98 µl, 0,56 mmol) en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de $NaBH_4$ (8 mg, 0,21 mmol) dio el compuesto del título (50 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,13 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,9, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 3H), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 (t,

J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 481,3 $[M + H]^+$

**2-(2-{bis[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 152)**

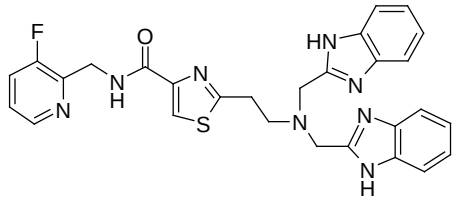


De una forma similar a la del procedimiento general 7, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el **Compuesto de Ejemplo con n.º 94 -** base libre) (400 mg, 1,13 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (492 mg, 2,27 mmol) y DIPEA (3,03 ml, 17 moles) en DMF (5 ml) a 30 ºC durante 3 d, dio el compuesto del título (10 mg, 1,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM seguido de 0 - 10 % de amoniaco 7 N en MeOH / DCM) y una segunda HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,28 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,39 (dc, J = 8,6, 4,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,04 (m, 4H), 4,77 - 4,52 (m, 4H), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 569,3 $[M + H]^+$

**2-{2-[bis(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 166)**

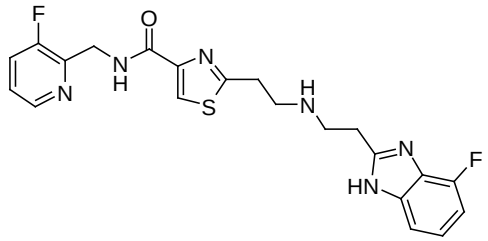


De una forma similar a la del procedimiento general 7, 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 40)** (110 mg, 0,268 mmol), 2-(clorometil)-1H-1,3-benzodiazol (45 mg, 0,268 mmol), DIPEA (0,467 ml, 2,68 mmol) en DMF (1 ml) a 45 ºC durante 3 h, a continuación, a 55 ºC durante 1 h, dio el compuesto del título (10 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM seguido de 0 - 10 % de amoniaco 7 N en MeOH / DCM).

RMN de 1H (Acetona-d6, 500 MHz): d [ppm] = 11,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,37 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,37 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 541,3 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 243)**

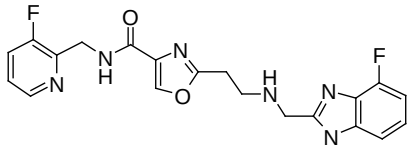


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (662 mg, 1,87 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (394 mg, 1,87 mmol) y DBU (924 µl, 6,18 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (286 mg, 5,12 mmol) en AcOH (15 ml) para dar el compuesto del título (203 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 4H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 443,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(4-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 253)**



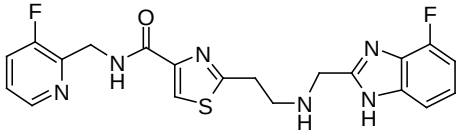
De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-

(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (100 mg, 0,3 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol (66 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (258 µl, 1,48 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a 40 ºC durante 73 h, para dar el compuesto del título (23 mg, 18 %) como un sólido vítreo de color pardo después de la purificación por Biotage de fase inversa (A = agua / 0,1 % de $NH_3$; B = MeCN / 0,1 % de $NH_3$; eluyendo con un gradiente de un 10 % de A / B para 2 volúmenes de columna, 10 % a 30 % de A / B para 4 volúmenes de columna, 30 % a 60 % de A / B para 10 volúmenes de columna y 60 % a 100 % para 5 volúmenes de columna).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,49 (s a, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 2H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,63 (s a, 1H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 413,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(4-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 274)**



De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (200 mg, 0,57 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol (125 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (493 µl, 2,83 mmol) en DMF (5,5 ml) se calentó a 40 ºC durante 18 h, se agitó a temperatura ambiente durante 2 d y, a continuación se calentó a 40 ºC durante 4 h para dar el compuesto del título (7 mg, 3 %) como un sólido vítreo de color pardo después de la purificación por

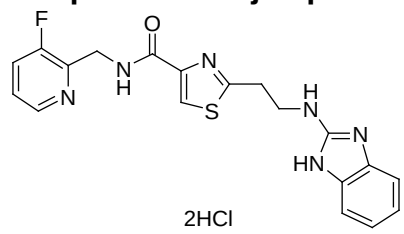
cromatografía de fase inversa [(eluyendo con un gradiente de un 10 - 100 % de (agua + 0,1 % de amoniaco) / (MeCN + 0,1 % de amoniaco)].

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,50 (s, 1H), 8,70 - 8,61 (m, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,71 (s, 1H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 429,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 6 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 9: Diclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il) amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 121)**



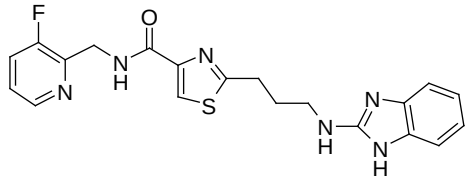

Una solución de diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (1,65 g, 2,62 mmol, un 56 % de pureza), 2-cloro-1H-benzoimidazol (0,1 g, 0,66 mmol) y DIPEA (0,571 ml, 3,277 mmol) en n-butanol (3 ml) y MeOH (0,1 ml) se calentó a 150 ºC bajo irradiación de microondas durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una solución de $NaHCO_3$ saturado, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con 4 : 1 de cloroformo / IPA (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / EtOAc) seguido de HPLC

preparativa básica. El residuo que se obtuvo se disolvió en MeOH (4 ml) y se trató con HCl 12 M (1 ml) durante 2 h. La evaporación a vacío dio el compuesto del título (0,131 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (a, J = 3,8 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 397,1 $[M + H]^+$

**2-{3-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)amino]propil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 135)**



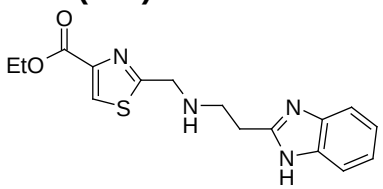
De una forma similar a la del procedimiento general 9, diclorhidrato de 2-(3-aminopropil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(115)** (173 mg, 0,472 mmol), 2-cloro-1H-benzoimidazol (60 mg, 0,393 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol), n-BuOH (2 ml) y DMF (0,5 ml) a 150 ºC en el microondas durante 1 h, dio el compuesto del título (26 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,74 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 6,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,39 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,07 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 411,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 7 en lo que antecede:**

**2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (120)**

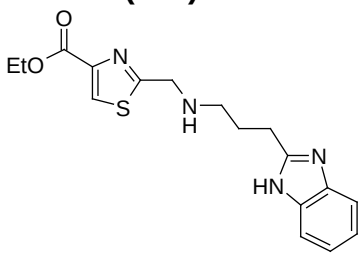


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(1H-benzoimidazol-2-il)etanamina (379 mg, 1,62 mmol), 2-formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 1,62 mmol), DIPEA (1,13 ml, 6,48 mmol) y $MgSO_4$ (100 mg) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (92 mg, 2,43 mmol), dio el compuesto del título (201 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 331,0 $[M + H]^+$

**2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (121)**

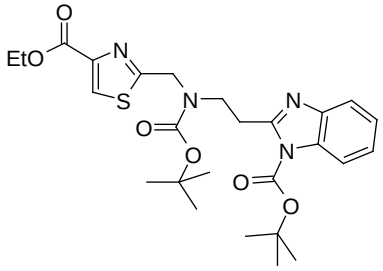


De una forma similar a la del procedimiento general 3, 3-(1H-benzoimidazol-2-il)propan-1-amina (568 mg, 3,24 mmol), 2-formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 3,24 mmol), DIPEA (2,26 ml, 12,96 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (184 mg, 4,86 mmol) dio el compuesto del título (570 mg, 31 %, un 62 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 345,00 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil})amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (122)**

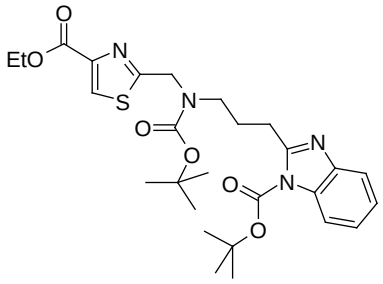


De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(120)** (201 mg, 0,608 mmol), $Boc_2O$ (146 mg, 0,669 mmol) y TEA (0,08 ml, 0,608 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 20 h, dio el compuesto del título (345 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 40 -

100 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 531,15 $[M + H]^+$

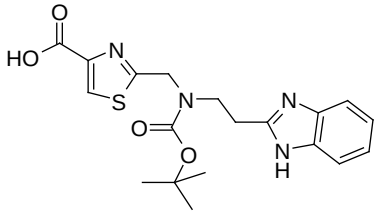
**2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]({[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil})amino} propil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (123)**



De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(121)** (0,570 g, 1,018 mmol, un 62 % de pureza), $Boc_2O$ (1,56 g, 7,124 mmol) y TEA (0,671 ml, 5,089 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente durante 72 h, a continuación de $Boc_2O$ adicional (0,444 g, 2,036 mmol) durante 4 h y la adición adicional de $Boc_2O$ (0,444 g, 2,036 mmol) durante 16 h más, dio el compuesto del título (1,162 g, 48 % de pureza, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 60 % de EtOAc / heptano).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 545,15 $[M + H]^+$

**Ácido 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino} metil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (124)**

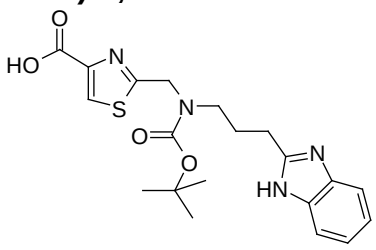


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-

butoxi)carbonil]({[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil})amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(122)** (385 mg, 0,73 mmol) y LiOH (87 mg, 3,63 mmol) en THF / agua (25 ml / 5 ml) dio el compuesto del título (350 mg, 99 %, un 83 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 403,00 $[M + H]^+$

**Ácido 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino} metil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (125)**

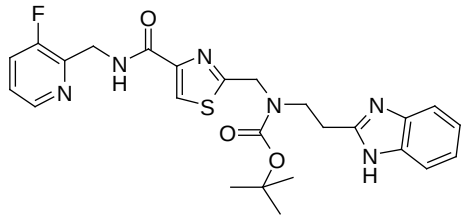


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]({[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil})amino}propil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(123)** (1,16 g, 1,02 mmol, un 48 % de pureza) y LiOH (122 mg, 5,09 mmol) en THF / agua (20 ml / 5 ml) dio el compuesto del título en bruto (811 mg, un 52 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,39 (s, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,37 (s a, 2H), 4,68 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,00 (s a, 2H), 2,08 (s a, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 417,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (126)**

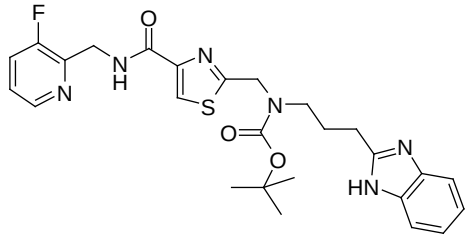


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(124)** (175 mg, 0,36 mmol, un 83 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (108 mg, 0,54 mmol), DIPEA (0,25 ml, 1,44 mmol) y HATU (206 mg, 0,54 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (81 mg, 44 %) en forma de un sólido incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 1,30 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 511,10 $[M + H]^+$

**N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]-N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (127)**



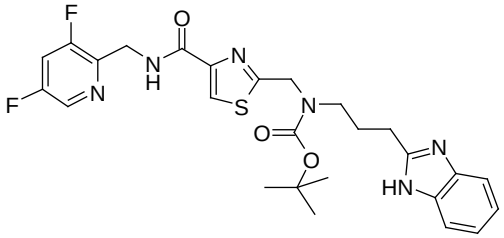
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(125)** (406 mg, 0,51 mmol, un 52 % de pureza), diclorhidrato de (3-

fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (152 mg, 0,76 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,04 mmol) y HATU (291 mg, 0,76 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (215 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 70 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 525,15 $[M + H]^+$

**N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]-N-[(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (128)**



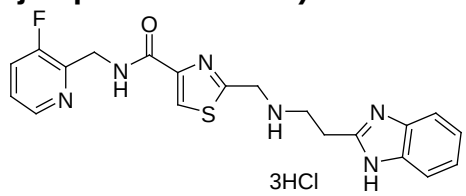
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(125)** (0,146 g, 0,351 mmol), diclorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (0,114 g, 0,526 mmol), DIPEA (0,305 ml, 1,753 mmol) y HATU (0,227 g, 0,526 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h dio el compuesto del título (0,071 g, 37 %) como un sólido vítreo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de $^1$H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,52 - 7,45

(m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 543,15 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 118)**

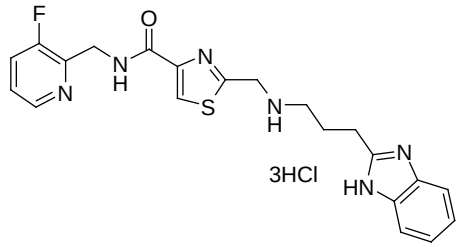



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo **(126)** (81 mg, 0,159 mmol) y HCl 12 M (0,53 ml) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 d y, a continuación, a 40 ºC durante 4 h dio el compuesto del título (49 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,72 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 411,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]amino}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 119)**

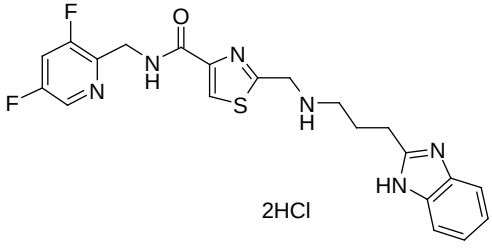



De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 12 M (0,635 ml) a una solución de N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]-N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo **(127)** (215 mg, 0,381 mmol) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió HCl 12 M adicional (0,635 ml, 7,623 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h más. La mezcla de reacción se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (139 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 9,96 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,70 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,39 - 2,33 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]amino}metil)-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 124)**




De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió HCl 12 M (0,524 ml, 6,28 mmol) a una solución de N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-

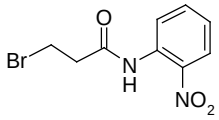
il)propil]-N-[(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo **(128)** (0,071 g, 0,131 mmol) en MeOH (3 ml) a 45 ºC durante 4 h, para dar el compuesto del título (0,036 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de $^1$H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 4H), 2,51 - 2,41 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 443,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 8 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 10: 3-Bromo-N-(2-nitrofenil)propanamida (129)**

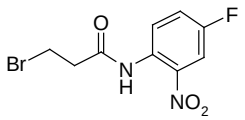



Se añadió gota a gota cloruro de 3-bromopropanoílo (1,59 ml, 15,75 mmol) a una solución en agua helada de 2-nitroanilina (2,18 g, 15,75 mmol) y TEA (2,63 ml, 18,9 mmol) en tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con agua (10 ml) para dar un precipitado de color pardo que se recogió por filtración. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (0,988 g, 23 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 10,45 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 272,95 / 274,90 $[M + H]^+$

**3-Bromo-N-(4-fluoro-2-nitrofenil)propanamida (130)**

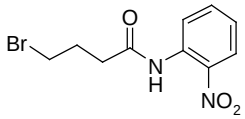


De una forma similar a la del procedimiento general 10, cloruro de 3-bromopropanoílo (2,29 ml, 23,06 mmol), 4-fluoro-2-nitroanilina (3 g, 19,22 mmol) y TEA (3,124 ml, 23,06 mmol) en tolueno (35 ml) a temperatura ambiente durante 40 h dio el compuesto del título (3,04 g, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,38 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 290,75 / 292,75 $[M + H]^+$

**4-Bromo-N-(2-nitrofenil)butanamida (131)**



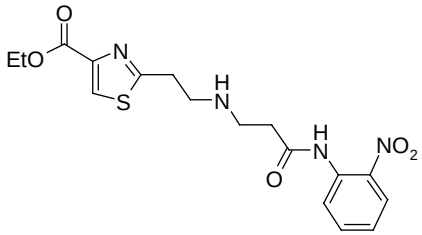
De una forma similar a la del procedimiento general 10, cloruro de 4-bromobutanoílo (1,56 ml, 13,48 mmol), 2-nitroanilina (1,55 g, 11,24 mmol) y TEA (1,566 ml, 11,2 mmol) en tolueno (25 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (2,35 g, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano).

RMN de $^1$H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,33 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,6 Hz, 2H, oculto por el

DMSO), 2,13 - 2,06 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 288,75 $[M + H]^+$

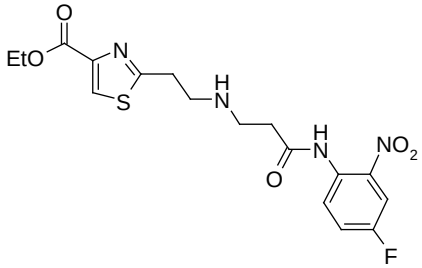
**Procedimiento general 11: 2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (132)**



A una solución de 3-Bromo-N-(2-nitrofenil)propanamida **(129)** (1,04 g, 3,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a una mezcla de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 3,8 mmol, un 90 % de pureza) y $Na_2CO_3$ (0,48 g, 4,56 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título en bruto (1,5 g, 70 %, un 70 % de pureza) que se usó sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 393,1 $[M + H]^+$

**2-[2-({2-[(4-fluoro-2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (133)**

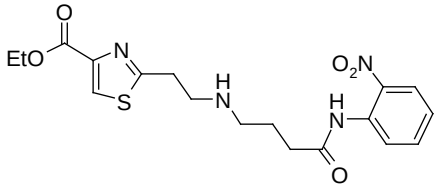


De una forma similar a la del procedimiento general 11, 3-bromo-N-(4-

fluoro-2-nitrofenil)propanamida **(130)** (1 g, 2,68 mmol), clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,634 g, 2,68 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,426 g, 4,02 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título en bruto (2,26 g, 80 %, un 39 % de pureza) que se usó sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 411 $[M + H]^+$

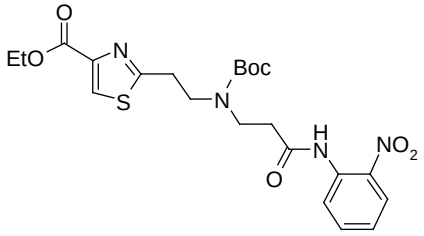
**2-[2-({3-[(2-nitrofenil)carbamoil]propil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (134)**



De una forma similar a la del procedimiento general 11, 4-Bromo-N-(2-nitrofenil)butanamida **(131)** (2,35 g, 4,65 mmol), clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,10 g, 4,66 mmol), $Na_2CO_3$ (0,74 g, 6,98 mmol) y DMF (25 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título en bruto (3,0 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 407 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (135)**

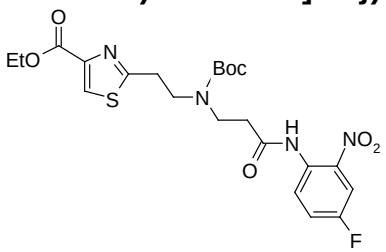


De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-[2-({2-[(2-

nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(132)** (1,3 g, 1,99 mmol, un 60 % de pureza), $Boc_2O$ (477 mg, 2,19 mmol) y TEA (413 µl, 2,9 mmol) en THF (50 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron $Boc_2O$ adicional (477 mg, 2,19 mmol) y TEA (413 µl, 2,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 100 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (132 mg, 12 %) en forma de un aceite de color amarillo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 493,15 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({2-[(4-fluoro-2-nitrofenil)carbamoil]etil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (136)**



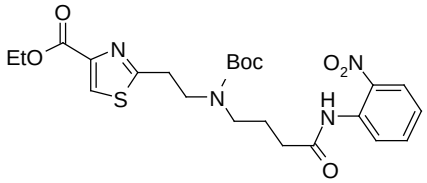

De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-[2-({2-[(4-fluoro-2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato **(133)** (2,26 g, 2,145 mmol), $Boc_2O$ (1,87 g, 8,58 mmol) y TEA (0,848 ml, 6,43 mmol) en THF (60 ml a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (0,43 g, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H),

7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (m 2H), 1,35 - 1,27 (m, 12H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 511,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({3-[(2-nitrofenil)carbamoil]propil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (137)**



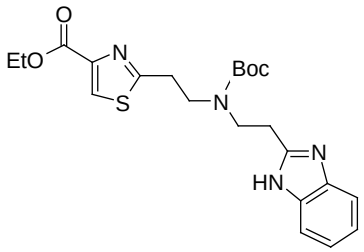
De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-[2-({3-[(2-nitrofenil)carbamoil]propil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(134)** (3,0 g, 5,32 mmol, un 72 % de pureza), $Boc_2O$ (2,44 g, 11,17 mmol) y TEA (2,10 ml, 15,96 mmol) en THF (50 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron $Boc_2O$ adicional (2,32 g, 10,64 mmol) y TEA (0,7 ml, 5,32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h, para dar el compuesto del título (0,287 g, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna de fase inversa (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de MeCN / agua) dio

RMN de $^1H$ (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,23 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 4H), 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m a, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-**

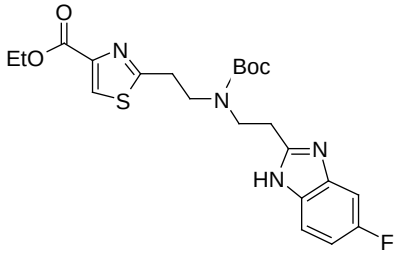
**tiazol-4-carboxilato de etilo (138)**



Una suspensión de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(135)** (175 mg, 0,36 mmol) y polvo de hierro (238 mg, 4,26 mmol) en AcOH se calentó a 80 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (121 mg, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 445,15 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino} etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (139)**



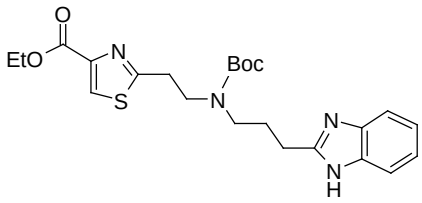
Una suspensión de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({2-[(4-fluoro-2-nitrofenil)carbamoil]etil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(136)** (0,43 g, 0,825 mmol) y polvo de hierro (0,533 g, 9,905 mmol) en AcOH (40 ml) se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición lenta de $Na_2CO_3$ sat. La mezcla se

extrajo con DCM (4 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido vítreo de color blanquecino (0,445 g, cuant.).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,00 (s a, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 12H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 463,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (140)**

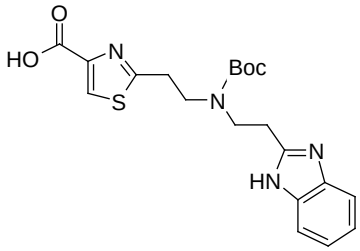



Se añadió polvo de hierro a 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({3-[(2-nitrofenil)carbamoil]propil})amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(137)** (0,287 g, 0,55 mmol, un 97 % de pureza) en AcOH (10 ml). La reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) seguido de $Na_2CO_3$ hasta pH ~ 9. La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,291 g, cuant.) como un aceite de color naranja pálido.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,28 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 459,1 $[M + H]^+$

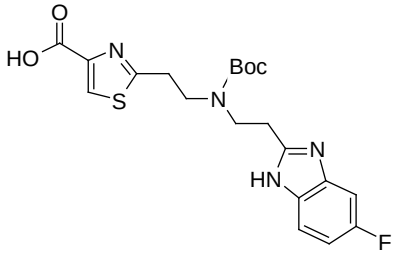
**Ácido 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino} etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (141)**




De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(138)** (156 mg, 0,35 mmol) y LiOH (33 mg, 1,35 mmol) en THF / agua (5 ml / 1 ml), dio el compuesto del título (100 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño después de la acidificación con AcOH, la extracción con 3 : 1 de THF / EtOAc (3 x 10 ml), el secado ($MgSO_4$), la filtración y la evaporación a vacío.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 417,1 $[M + H]^+$

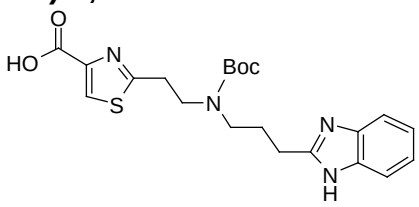
**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil] amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (142)**




De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(139)** (380 mg, 0,83 mmol) y LiOH (59 mg, 2,48 mmol) en THF / agua (45 ml / 15 ml) dio el compuesto del título (319 mg, 82 %, un 92 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 435,05 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino} etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (143)**

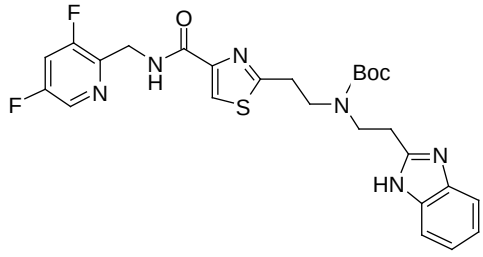


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(140)** (291 mg, 0,550 mmol, un 87 % de pureza) y LiOH (39 mg, 1,649 mmol) en THF / agua (25 ml / 10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título (219 mg, 72 %) como un sólido vítreo.

RMN de 1H (Acetona-$d_6$, 500 MHz): d [ppm] = 7,87 (s, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 0,85 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 431,1 $[M + H]^+$

**N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (144)**



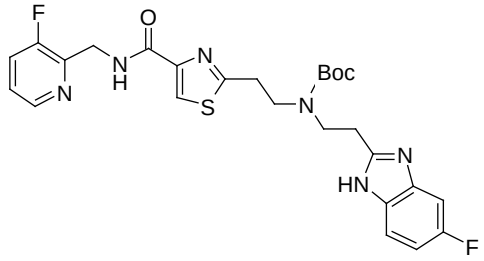
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(141)** (100 mg, 0,24 mmol), diclorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (78 mg, 0,36 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) y HATU (137 mg, 0,36 mmol)

en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (77 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,30 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,20 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 1,16 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 543,15 $[M + H]^+$

**N-[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il) metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (145)**

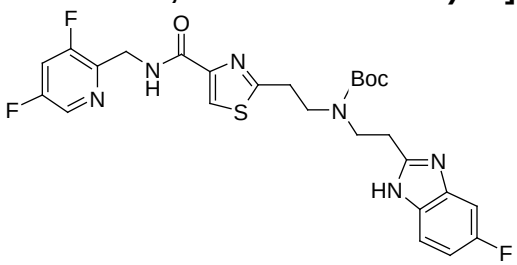



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(142)** (160 mg, 0,34 mmol, un 92 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (101 mg, 0,51 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,01 mmol) y HATU (192 mg, 0,51 mmol) en DMF (4 ml) dio el compuesto del título (112 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,33 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 543,1 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]-N-[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (146)**

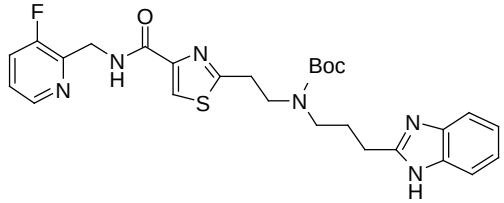


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(142)** (12 mg, 0,28 mmol), diclorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (90 mg, 0,41 mmol), DIPEA (0,24 ml, 1,38 mmol) y HATU (158 mg, 0,41 mmol) en DMF (3 ml) dio el compuesto del título (72 mg, 47 %) como un sólido vítreo incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,33 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,27 (s a, 2H), 6,96 (s a, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (s a, 2H), 1,24 (m, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 561,15 $[M + H]^+$

**N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (147)**

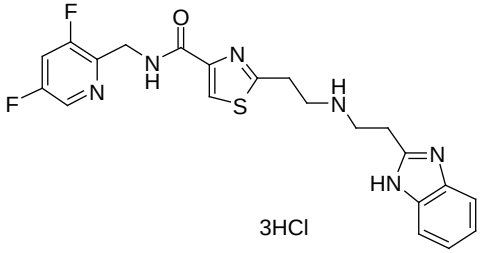


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil][(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(143)** (219 mg, 0,39 mmol, un 78 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (118 mg, 0,59 mmol), DIPEA (0,346 ml, 1,98 mmol) y HATU (226 mg, 0,59 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (111 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,18 - 7,01 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,30 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 539,15 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 116)**



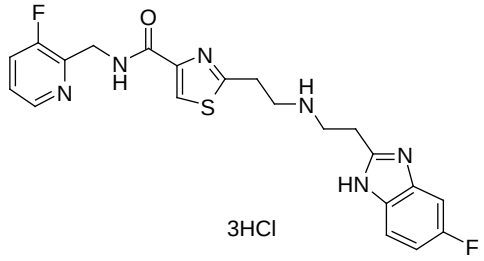

De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (0,378 ml, 4,541 mmol) y N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(144)** (77 mg, 0,142 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente durante 5 h y a 40 ºC durante 20 h, dio el compuesto del título (60 mg, 73 %) en forma de

un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 443,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 120)**

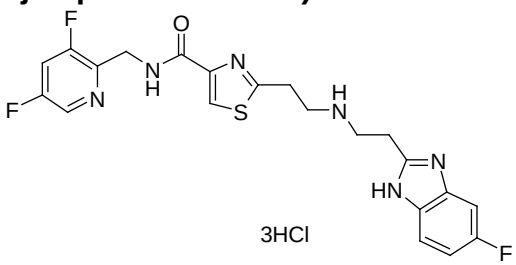



De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (0,344 ml, 4,128 mmol) y N-[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato **(145)** (112 mg, 0,206 mmol) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación de la adición de HCl 12 M (0,344 ml, 4,128 mmol) a temperatura ambiente durante 20 h más y a 40 ºC durante 3 h, dio el compuesto del título (80 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (dt, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 4H), 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 443,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(2-{[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 123)**

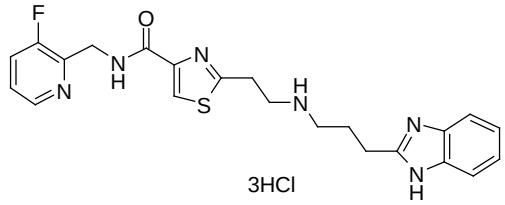



De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (0,257 ml, 3,08 mmol) y N-[2-(4-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]-N-[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(146)** (72 mg, 0,128 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación de HCl 12 M adicional (0,257 ml, 3,08 mmol) y la mezcla se agitó a 45 ºC durante 4 h, dio el compuesto del título (28 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 461,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 125)**

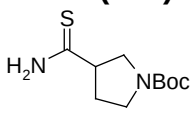



De una forma similar a la del procedimiento general 2, HCl 12 M (0,405 ml, 4,864 mmol) y N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(147)** (131 mg, 0,243 mmol) en MeOH (3 ml) a 40 ºC durante 16 h, dio el compuesto del título (48 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 11: 3-carbamotioilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (148)**



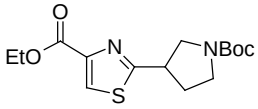

Se añadió reactivo de Lawesson (0,42 g, 1,03 mmol) en una porción a 3-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 1,87 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (0,36 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (s

a, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,59 (dd, 11 y 8,1 Hz, 1H), 3,37 (c, J = 8,7 Hz, 1H), 3,27 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 252,95 $[M + Na]^+$

**2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (149)**

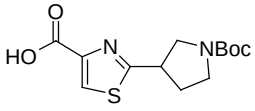



De una forma similar a la del procedimiento general 1, 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2,5 ml, 19,75 mmol), 3-carbamotioilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo **(148)** (3,96 g, 17,19 mmol) y $CaCO_3$ (0,87 g, 8,73 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente durante 21 h, dio el compuesto del título (2,84 g, 51,9 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo, después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 70 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,08 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 349,05 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico (150)**



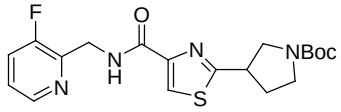

De una forma similar a la del procedimiento general 5, LiOH (1,04 g, 43,5 mmol) y 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

**(149)** (2,84 g, 8,7 mmol) en THF (30 ml) / agua (30 ml), dio el compuesto del título (2,48 g, 93,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 12,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). Una señal de CH estaba oculta por el pico de $H_2O$

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 321,05 $[M + Na]^+$ y 297,1 $[M + H]^+$

**3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (151)**



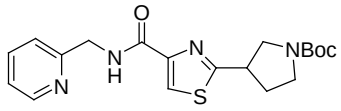

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(150)** (1 g, 3,35 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (1 g, 5,03 mmol), DIPEA (1,93 ml, 11,06 mmol), HATU (1,9 g, 5,03 mmol) en DMF (14 ml), dio el compuesto del título (1,27 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) seguido de re-purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,2, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 2,43 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m,

1H), 1,40 (s, 9H). Una señal de CH estaba oculta por el pico de $H_2O$

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 407,1 $[M + H]^+$

**3-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (152)**

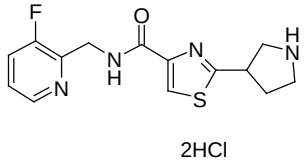


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(150)** (1 g, 3,35 mmol), piridin-2-ilmetanamina (0,52 ml, 5,03 mmol), DIPEA (1,17 ml, 6,7 mmol) y HATU (1,9 g, 5,03 mmol) en DMF (14 ml), dio el compuesto del título (1,54 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,68 - 3,42 (m, 3H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 389,15 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (153)**



2HCl

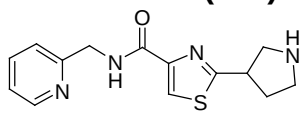
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (6 ml) y 3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-

carboxilato de terc-butilo **(151)** (1,27 g, 2,87 mmol) en MeOH (25 ml) a 40 ºC durante 4 h, dio el compuesto del título (1,11 g, 96,7 %) como una espuma de color crema. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,58 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,87 (dt, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,43 (m, 3H), 2,67 - 2,46 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 307,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (154)**



2HCl

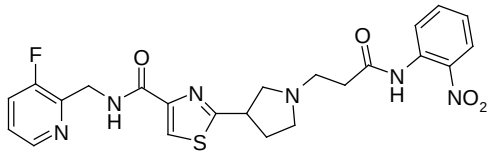
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (7 ml) y 3-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo **(152)** (1,54 g, 3,35 mmol) en MeOH (30 ml) a 40 ºC durante 4 h, dio el compuesto del título (1,42 g, 99 %) como una espuma de color pardo pálido. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,17 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,9, 4,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,41 (m, 3H), 2,56 (dc, J = 13,4, 8,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,21 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 289,05 $[M-H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-2-(1-{2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}pirrolidin-**

**3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (155)**

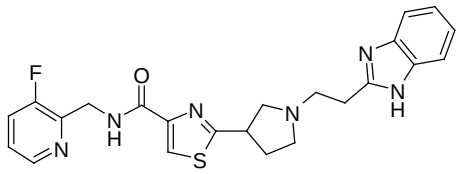


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(153)** (1,11 g, 2,78 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,59 g, 3,06 mmol), DBU (1,41 ml, 9,45 mmol) en MeCN (20 ml) a temperatura ambiente durante 19 h, dio el compuesto del título (1,53 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo después del tratamiento.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,69 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,5, 7,4, 1,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (td, J = 6,7, 1,9 Hz, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 499,1 $[M + H]^+$

**3-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (el Compuesto de Ejemplo con n.º 214)**



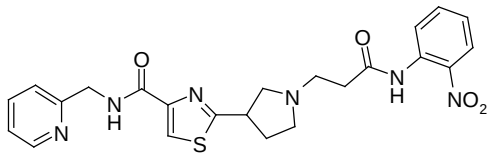
De una forma similar a la del procedimiento general 8, N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(1-{2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(155)** (1,53 g, 2,78 mmol), AcOH (15 ml) y polvo de hierro (0,62 g,

11,11 mmol) a 80 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (94 mg, 8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de 0 - 25 % de MeOH / DCM), dio un residuo (207 mg) que se volvió a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 3 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (t ap., J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (s a, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 5H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 451,1 $[M + H]^+$

**2-(1-{2-[(2-Nitrofenil)carbamoil]etil}pirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (156)**



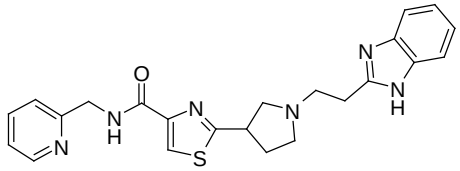
De una forma similar a la del procedimiento general 8, DBU (1,52 ml, 10,19 mmol), diclorhidrato de N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(154)** (84,6 %, 1,28 g, 3,0 mmol) y N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,63 g, 3,3 mmol) en MeCN (25 ml) temperatura ambiente durante 19 h, dio el compuesto del título (1,43 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 12 % de MeOH / DCM).

RMN de $^1$H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,67 (s, 1H), 8,83 (t, J = 6,0

Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 8,5, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,57 (td, J = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 481,35 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]pirrolidin-3-il}-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 215)**



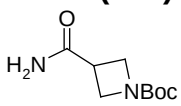
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(1-{2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}pirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(156)** (1,43 g, 2,77 mmol) y polvo de hierro (0,62 g, 11,07 mmol) en AcOH (15 ml) a 80 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (116 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (x 3) (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM seguido por un gradiente de un 0 - 3 % de MeOH / DCM y, a continuación, un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz) d [ppm] = 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (t ap., J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 5H), 2,73 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [m/z]: 433,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 9 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 12: 3-carbamoilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (157)**

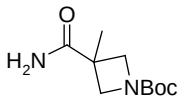


Ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidina-3-carboxílico (4,96 g, 24,65 mmol) y TEA (5,84 ml, 42,0 mmol) se disolvieron en THF (60 ml) y se enfriaron a -20 ºC. Se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (4,8 ml, 37,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a < -10 ºC durante 15 min. Se añadió un 28 % de amoniaco acuoso (7,46 ml, 394 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 1 - 4 % de MeOH / EtOAc dio el compuesto del título (3,99 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,47 (s, 2H), 4,22 - 4,01 (m, 4H), 3,34 - 3,15 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 222,95 $[M + Na]^+$

**3-carbamoil-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (158)**



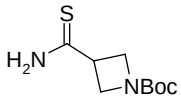
De una forma similar a la del procedimiento general 12, ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidina-3-carboxílico (110 mg, 0,51 mmol), TEA (90 mg, 0,87 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,1 ml, 0,77 mmol) y $NH_3$ (28 % de

solución acuosa, 0,15 ml, 10 mmol) en THF (10 ml), dio el compuesto del título (102 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 5,63 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 237 $[M + Na]^+$

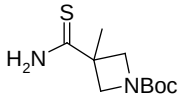
**3-carbamotioilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (159)**




De una forma similar a la del procedimiento general 11, reactivo de Lawesson (4,43 g, 11,0 mmol), 3-carbamoilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(157)** (3,99 g, 19,9 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente durante 30 min, dio el compuesto del título (4,47 g) como un residuo amarillo pálido después de lavarse abundantemente a través de un lecho de sílice usando una elución en gradiente de un 10 - 80 % de EtOAc / heptano.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 238,9 $[M + Na]^+$

**3-carbamotioil-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (160)**



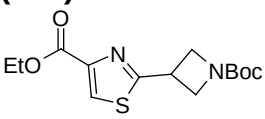

De una forma similar a la del procedimiento general 11, 3-carbamoil-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(158)** (1,0 g, 4,67 mmol) y reactivo de Lawesson (1,04 g, 3,0 mmol) en DCM (30 ml), dio el compuesto del título (1,07 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,47 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 253,05 $[M + Na]^+$

**2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

**(161)**

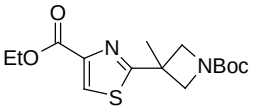


De una forma similar a la del procedimiento general 1, 3-carbamotioilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(159)** (4,47 g, 20,67 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2,85 ml, 22,73 mmol) y carbonato de calcio (1,12 g, 11,0 mmol) en EtOH (40 ml) dio el compuesto del título (3,54 g, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida usando a gradiente de elución de 10 - 50 % de EtOAc / heptano.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,49 (s, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 5H), 4,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 335 $[M + Na]^+$

**2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (162)**

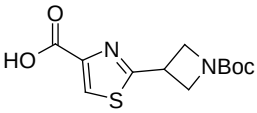


De una forma similar a la del procedimiento general 1, 3-carbamotioil-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(160)** (0,82 g, 3,56 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,49 ml, 4,0 mmol) y carbonato de calcio (0,2 g, 2,0 mmol) en EtOH (20 ml), dio el compuesto del título (1,0 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,14 (s, 1H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 349,15 [M + Na]$^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico (163)**

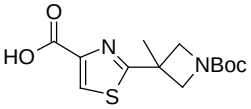



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(161)** (2,52 g, 7,91 mmol) y LiOH (0,57 g, 23,72 mmol) en THF (40 ml) y agua (40 ml) dio el compuesto del título (2,23 g, 87 % de pureza, 86 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 13,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 306,85 [M + Na]$^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico (164)**



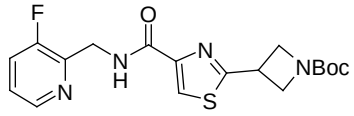

De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(162)** (1,0 g, 3,06 mmol) y LiOH (0,22 g, 10,0 mmol) en THF (30 ml) y agua (15 ml), dio el compuesto del título (853 mg, 93 %) en forma de una espuma de color amarillo pálida.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,44 (s, 1H), 4,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 321,05 [M + Na]$^+$

**3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)azetidina-1-**

**carboxilato de terc-butilo (165)**

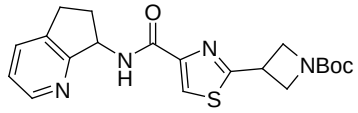



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(163)** (87 %, 2,23 g, 6,69 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (1,6 g, 8,03 mmol), DIPEA (4,66 ml, 26,77 mmol) y HATU (3,05 g, 8,03 mmol) en DCM (40 ml) dio el compuesto del título (2,51 g, 82 % de pureza, 79 %) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 20 - 100 % de EtOAc / heptano.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 3H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 393 $[M + H]^+$

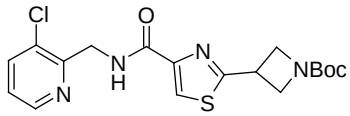
**3-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (166)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(163)** (300 mg, 1,06 mmol), diclorhidrato de 5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-amina (284 mg, 1,37 mmol), DIPEA (0,61 ml, 3,5 mmol) y HATU (0,52 g, 1,4 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título en bruto (1,32 g, 30 % de pureza, 94 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 401,1 $[M + H]^+$

**3-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (167)**

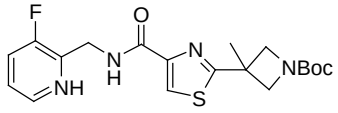



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(163)** (364 mg, 1,28 mmol), diclorhidrato de (3-cloropiridin-2-il)metanamina (359 mg, 1,66 mmol), DIPEA (0,74 ml, 4,2 mmol) y HATU (0,63 g, 1,7 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (493 mg, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,79 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,38 - 4,18 (m, 3H), 4,09 (c, J = 3,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 409,05 $[M + H]^+$

**3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (168)**



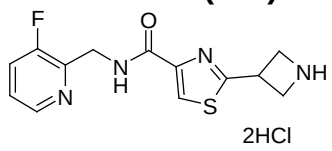

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-metilazetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(164)** (546 mg, 1,83 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (400 mg, 2,01 mmol), DIPEA (1,05 ml, 6,0 mmol) y HATU (830 mg, 2,0 mmol) en DCM (20

ml), dio el compuesto del título en bruto (824 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 407,2 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (169)**

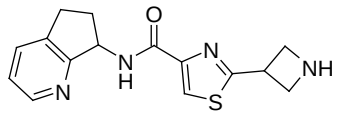



De una forma similar a la del procedimiento general 4, 3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(165)** (82 %, 2,51 g, 5,26 mmol) y HCl 12 M (8,8 ml) en MeOH (25 ml) dio el compuesto del título (2,26 g, 85 % de pureza, cuant.) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 2H), 4,57 - 4,41 (m, 5H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 292,95 $[M + H]^+$

**2-(Azetidin-3-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida (170)**

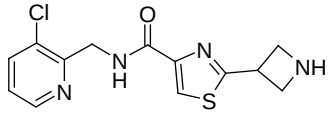



De una forma similar a la del procedimiento general 4, 3-[4-({5H,6H,7H-

ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto **(166)** (1,32 g, 30 % de pureza, 1,06 mmol) y HCl 12 M (1 ml) en MeOH (10 ml) dio el compuesto del título (322 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 300,95 $[M + H]^+$

**2-(Azetidin-3-il)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (171)**

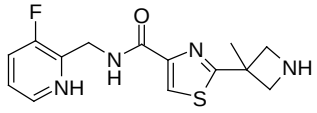



De una forma similar a la del procedimiento general 4, 3-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(167)** (423 mg, 1,03 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (30 ml) dio el compuesto del título (330 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 308,95 $[M + H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (172)**

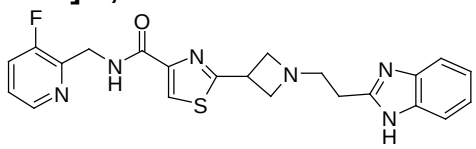


De una forma similar a la del procedimiento general 4, 3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(168)** (824 mg, 2,03 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml), dio el compuesto del título (476 mg, 74 %) después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 307,20 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 193)**



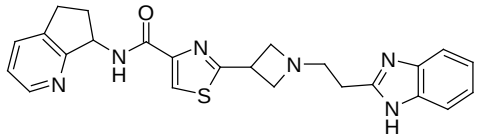
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(169)** (85 %, 2,26 g, 5,26 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (1,21 g, 6,31 mmol) y DBU (2,35 ml, 15,77 mmol) en MeCN (30 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,51 g, 9,0 mmol) y AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (122 mg, 7 %) en forma de un sólido de color crema después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,33 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H),

7,22 - 7,17 (m, 2H), 4,79 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 437 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 194)**

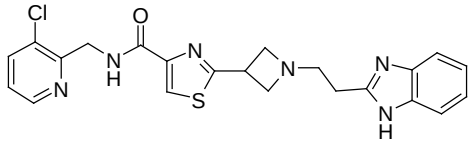


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida **(170)** (322 mg, 1,07 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (227 mg, 1,18 mmol) y DBU (0,21 ml, 1,4 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,15 g, 2,6 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (139 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,58 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (tt, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 16,3, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,11 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 445,3 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 195)**

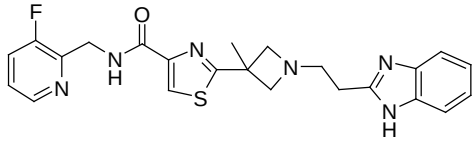


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(171)** (330 mg, 1,07 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (226 mg, 1,18 mmol) y DBU (0,21 ml, 1,4 mmol) en MeCN (10 ml) dio el producto intermedio en bruto requerido que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (150 mg, 2,6 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (80 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 12 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,45 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,32 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,85 - 4,82 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,84 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 453,2 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]-3-metilazetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 212)**



De una forma similar a la del procedimiento general 8, N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(172)** (476 mg, 1,55 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (328 mg, 1,71 mmol) y DBU (0,26 ml, 2 mmol) en MeCN (15 ml) dio el producto intermedio en bruto requerido que se

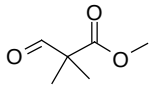
hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (350 mg, 10,0 mmol) en AcOH (5 ml). La purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título (162 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,7, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 4,80 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 451,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 10 en lo que antecede:**

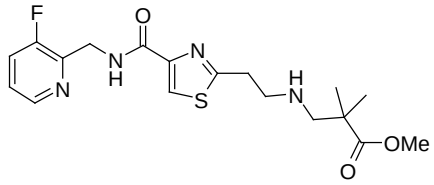
**2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (173)**



A una solución enfriada con hielo (0 ºC) de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,45 ml, 11,35 mmol) y TEA (4,75 ml, 34,05 mmol) en DCM (45 ml) y DMSO (8 ml, 113,5 mmol) se añadió complejo de piridina - trióxido de azufre (5,42 g, 34,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se interrumpió con $NH_4Cl$ saturado (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 2 M (2 x 20 ml) y salmuera (15 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (0,35 g, 99 %) en forma de un aceite de color naranja.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 9,66 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,35 (s, 6H)

**3-{[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (174)**

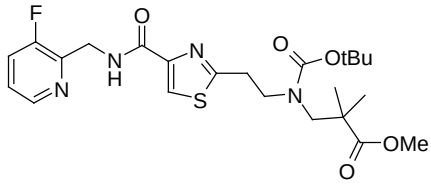


Se añadió DIPEA (1,8 ml, 10,32 mmol) a diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (0,97 g, 2,58 mmol) y 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo **(173)** (0,52 g, 3,36 mmol) en MeOH (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió en porciones $NaBH_4$ (146 mg, 3,87 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. El disolvente se evaporó y se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color naranja (1,1 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título (0,95 g, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,43 - 8,38 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 395,05 $[M + H]^+$

**3-{[(Terc-butoxi)carbonil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoato (175)**

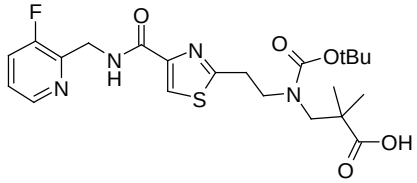


Se añadió TEA (0,5 ml, 3,62 mmol) a 3-{[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoato de metilo **(174)** (0,95 g, 2,41 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,63 g, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (0,94 g, 90 %) en forma de un aceite transparente.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H, ocultada por el pico de disolvente), 4,85 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (m a, 2H), 3,31 - 3,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9 H), 1,19 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 495,15 $[M + H]^+$

**Ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoico (176)**



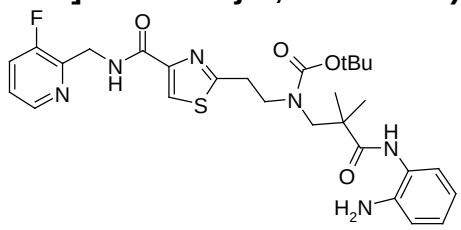
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, LiOH (0,27 g, 11,1 mmol) y 3-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoato **(175)** (0,94 g,

1,85 mmol) en THF (6 ml) / agua (1,5 ml), dio el compuesto del título (0,91 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,07 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 481,15 $[M + H]^+$

**N-{2-[(2-aminofenil)carbamoil]-2,2-dimetiletil}-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il) metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (177)**

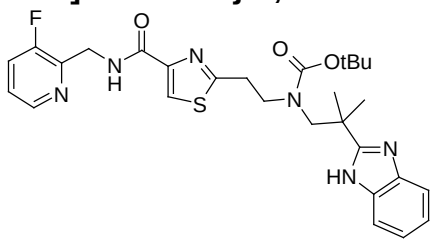


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil][2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-2,2-dimetilpropanoico **(176)** (0,5 g, 0,98 mmol), benceno-1,2-diamina (0,14 g, 1,3 mmol), TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) y HATU (0,49 g, 1,3 mmol) en DMF (10 ml), dio el compuesto del título (0,51 g, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 6,57 - 6,45 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 571,2 $[M + H]^+$

**N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metilpropil]-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il) metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (178)**



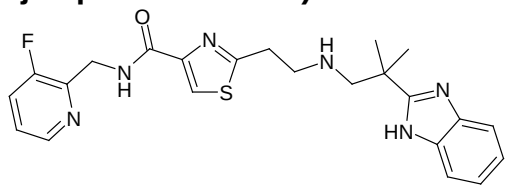
N-{2-[(2-aminofenil)carbamoil]-2,2-dimetiletil}-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(177)** (260 mg, 0,415 mmol) en glacial AcOH (4 ml) se calentó a 80 ºC durante 35 min. La reacción se enfrió, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y $K_2CO_3$ saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de KP-NH eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de DCM / heptano), dio el compuesto del título (172 mg, 71 %) en forma de un aceite de color pardo pálido.

RMN de $^1H$ ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,43 (s a, 1H), 8,42 (dt, J = 4,6 y 1,2 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 4,91 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75 - 3,69 (m a, 2H), 3,59 - 3,39 (m a, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,45 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 553,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)-2-metilpropil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de**

**Ejemplo con n.º 199)**

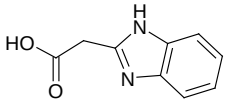


De una forma similar a la del procedimiento general 2, se añadió TFA (2 ml) a N-{2-[(2-aminofenil)carbamoil]-2,2-dimetiletil}-N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(178)** (172 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, para dar el compuesto del título (79 mg, 70 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación por cartucho Isolute SCX-2, eluyendo con DCM (2 CV), DCM / MeOH (1 : 1, 1 CV), MeOH (2 CV) y, a continuación, $NH_3$ 7 M en MeOH (2 CV).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,01 (s, 1H), 8,62 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,7 y 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 4H), 1,39 (s, 6H)

HPLCMS (Método D): [m/z]: 453,2 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acético (179)**



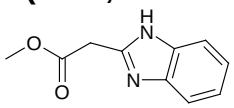
Se añadió NaOH 2 M (90,7 ml, 181 mmol) a 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acetonitrilo (9,5 g, 60,4 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 - 6 con HCl 4 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (9,7 g, 77 %) como un sólido de color

pardo claro.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 2,47 (s, 2H)

HPLCMS (Método F): [m/z]: 177,0 $[M + H]^+$

**2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acetato de metilo (180)**

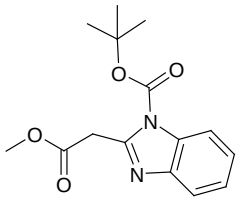


Se añadió gota a gota dicloruro de tionilo (0,7 ml, 9,65 mmol) a una suspensión enfriada con hielo (0 ºC) de ácido 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acético **(179)** (0,7 g, 3,97 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron ($NaSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (0,65 g, 86 %) en forma de un sólido de color crema.

RMN de 1H (CDCl3, 500 MHz): d [ppm] = 10,10 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)

HPLCMS (Método F): [m/z]: 191,2 $[M + H]^+$

**2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (181)**



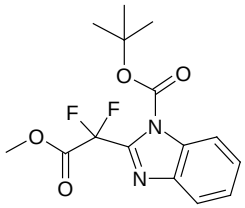
De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acetato de metilo **(180)** (650 mg, 3,42 mmol), TEA (0,5 ml, 3,59 mmol), $Boc_2O$ (890 mg, 4,11 mmol) y DMAP (84 mg, 0,68 mmol) en THF (30

ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio el compuesto del título (940 mg, 95 %) en forma de un sólido de color crema después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,69 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 291 $[M + H]^+$

**2-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (182)**



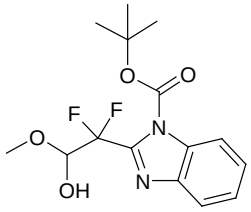

KHMDS (1,5 g, 7,61 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78 ºC. Se añadió 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(181)** (0,74 g, 2,54 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 45 min. Se añadió una mezcla combinada de 18-corona-6 (2,01 g, 7,61 mmol) y N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (2,2 g, 7,1 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 min. Se añadió KHMDS adicional (0,75 g, 3,76 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadieron N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida adicional (1,1 g, 3,49 mmol) y 18-corona-6 (1 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción a continuación se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h para dar una relación de 1,6 : 1 de productos fluorados bis : mono. Se añadió $NH_4Cl$ saturado (12 ml) seguido de agua (20 ml). La fase orgánica y las capas

acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($NaSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un semisólido de color rosa (3 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de TBME / heptano seguido de 100 % de TBME), dio el compuesto del título (0,47 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,00 - 7,81 (m, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,70 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [m/z]: 226,9 $[M\text{-}BOC + H]^+$

**2-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metoxietil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (183)**



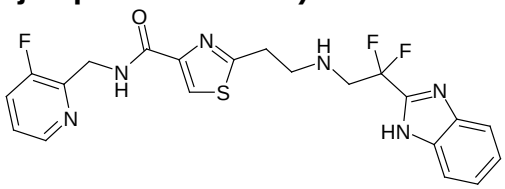

Se añadió $NaBH_4$ (44 mg, 1,16 mmol) a una solución enfriada con hielo (0 ºC) de 2-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-oxoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(182)** (295 mg, 0,76 mmol) en EtOH (3,5 ml). La reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 h, se inactivó con la adición gota a gota de HCl 1 M (0,5 ml). Se añadió agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($NaSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color blanco (300 mg). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (185 mg, 59 %) en forma de un

sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,03 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 6,4, 4,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 329,05 $[M + H]^+$

**4-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)-2,2-difluoroetil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-2-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 196)**



2-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metoxietil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(183)** (160 mg, 0,4 mmol), 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(103)** (136 mg, 0,49 mmol) y tamices moleculares activados en tolueno seco (3 ml) se calentó a 125 ºC durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $NaBH_4$ (40 mg, 1,06 mmol) seguido de EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con la adición gota a gota de HCl 1 M (10 gotas). Una vez que hubo cesado la efervescencia, se añadió agua (10 ml) y usando $K_2CO_3$ 2 M, el pH se ajustó a 10. La mezcla se filtró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($NaSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un sólido aceitoso de color pardo (176 mg). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM), dio un sólido de color pardo (40 mg). La purificación adicional por HPLC preparativa básica dio un aceite de color amarillo (21 mg). Re-purificación por cromatografía en columna

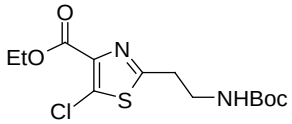
ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de EtOH / DCM), dio el compuesto del título (12 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 4H)

HPLCMS (Método D): [m/z]: 461,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 11 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 12: 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (184)**

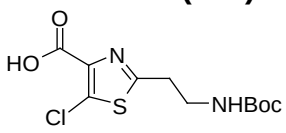



Una solución de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(1)** (2 g, 6,66 mmol) y hexacloroetano (1,49 g, 6,32 mmol) en THF (140 ml) se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota NaHMDS 2 M (7,0 ml, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h, se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (ac.) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo se aclaró con THF (50 ml). Los filtrados se evaporaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y $NH_4Cl$ sat. (ac.). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida de sílice (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de EtOAc / DCM), dio el compuesto del título (1,47 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 4,91 (s, 1H), 4,45 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 12H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 356,95 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico (185)**

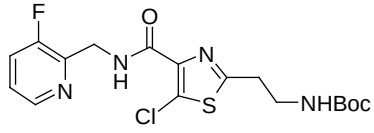


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, LiOH (739 mg, 30,84 mmol) y 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(184)** (1,47 g, 4,41 mmol) en THF (30 ml) / agua (10 ml), dio el compuesto del título (1,35 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 4,92 (s, 1H), 3,58 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 328,9 $[M + H]^+$

**N-[2-(5-cloro-4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (186)**

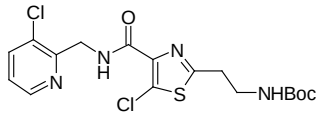


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (800 mg, 2,61 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (623 mg, 3,13 mmol), DIPEA (1,5 ml, 10,0 mmol), HATU (1,19 g, 3,0 mmol) en DCM (30 ml), dio el compuesto del título (1,08 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 60 % de EtOAc / heptano). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,49 - 8,39 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 4,94 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H), 3,59 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 415 $[M + H]^+$

**N-[2-(5-cloro-4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (187)**

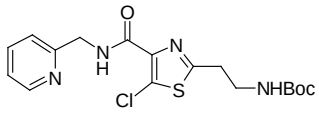



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (220 mg, 0,72 mmol), diclorhidrato de (3-cloropiridin-2-il)metanamina (154,55 mg, 0,72 mmol), DIPEA (0,26 ml, 2 mmol), HATU (0,33 g, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) / DMF (2 ml), dio el compuesto del título (360 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 60 % de EtOAc / heptano). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,66 (s, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 431,1 [M + H] +

**N-(2-{5-cloro-4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (188)**



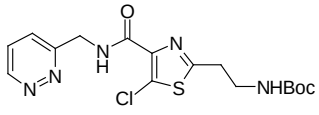
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (216 mg, 0,7 mmol), piridin-2-ilmetanamina (0,09 ml, 0,84 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1 mmol), HATU (0,32 g, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente. Se añadieron piridin-2-ilmetanamina adicional (0,09 ml, 0,84 mmol), DIPEA (0,26 ml, 0 moles) y HATU (0,32 g, 0 moles) y la reacción se continuó. El compuesto del título (227 mg, 78 %) se aisló en forma de un aceite de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 100 % de EtOAc / heptano). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,4 Hz,

2H), 1,41 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 397,10 $[M + H]^+$

**N-(2-{5-cloro-4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (189)**

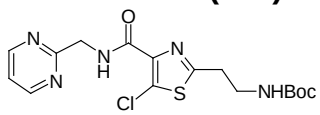


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (220 mg, 0,72 mmol), piridazin-3-ilmetanamina (0,12 g, 1 mmol), DIPEA (0,31 ml, 2 mmol), HATU (0,41 g, 1 mmol) en DCM (20 ml), dio el compuesto del título (278

mg, 91 %) como un residuo de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano, a continuación, 2 - 6 % de metanol / acetato de etilo). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 398,05 $[M + H]^+$.

**N-(2-{5-cloro-4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (190)**

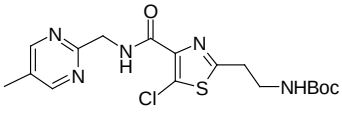



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (579 mg, 1,54 mmol), 1-(pirimidin-2-il)metanamina (0,14 g, 1,28 mmol), DIPEA (0,67 ml, 3,85 mmol), HATU (0,585 g, 1,54 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) / DMF (2 ml), dio el compuesto del título (0,483 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 398 $[M + H]^+$

**N-[2-(5-cloro-4-{[(5-metilpirimidin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (191)**

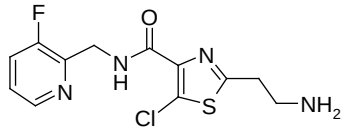


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(185)** (556 mg, 1,48 mmol), (5-metilpirimidin-2-il)metanamina (0,14 g, 1,14 mmol), DIPEA (0,396 ml, 2,274 mmol), HATU (0,562 g, 1,478 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) / DMF (2 ml), dio el compuesto del título (577 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 70 - 100 % de EtOAc / heptano). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz) δ 8,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 412,05 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (192)**



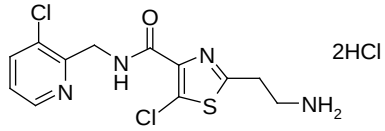

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (8 ml) y N-[2-(5-cloro-4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(186)** (1 g, 2,41 mmol) en MeOH (40 ml) a temperatura ambiente, dio el compuesto del título (703 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cartucho SCX-2 (una elución en gradiente de un 100 % de DCM, seguido de 100 % de MeOH y, a continuación, $NH_3$ 7 N / MeOH).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,6,

4,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 314,95 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-5-cloro-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (193)**

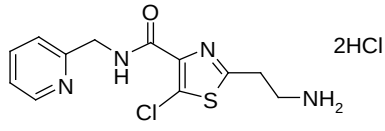



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (2 ml) y N-[2-(5-cloro-4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(187)** (360 mg, 0,83 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente, dio el compuesto del título (320 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 4H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 331,1 $[M + H]^+$

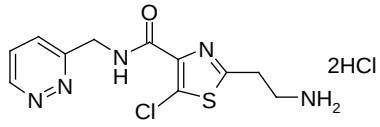
**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (194)**




De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (2 ml) y N-(2-{5-cloro-4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(188)** (260 mg, 0,66 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente, dio el compuesto del título (198 mg, 82 %) como una goma de color amarillo oscuro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,64 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,60 - 3,39 (m, 4H)

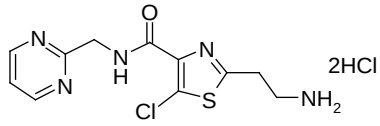
**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (195)**




De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (1,86 ml) y N-(2-{5-cloro-4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(189)** (278 mg, 0,65 mmol) en MeOH (10 ml) a 60 ºC, dio el compuesto del título en bruto (296 mg) como un residuo de color pardo pálido. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 298 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (196)**



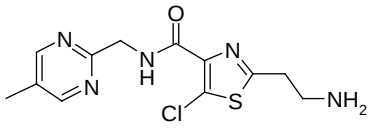

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (1,56 ml) y N-(2-{5-cloro-4-[(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-tiazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(190)** (483 mg, 0,938 mmol) en MeOH (3 ml) a 40 ºC, dio el compuesto del título (563 mg, 100 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz,

2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 297,9 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (197)**



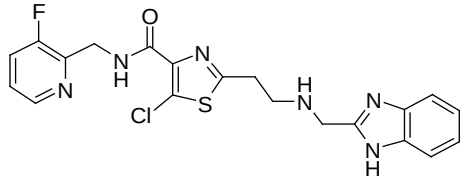
2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (1,74 ml) y N-[2-(5-cloro-4-{[(5-metilpirimidin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(191)** (580 mg, 1,04 mmol) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente, dio el compuesto del título (447 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,74 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 311,95 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 151)**



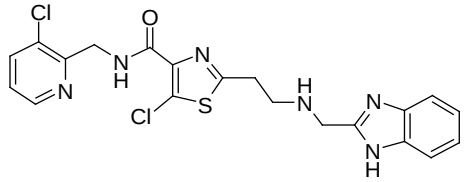
De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(192)** (143 mg, 0,37 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (70,1 mg, 0,48 mmol), $MgSO_4$ (200 mg) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 d, seguido de la adición de $NaBH_4$ (28 mg, 0,74 mmol), dio el compuesto del título

(94 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 445,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 159)**

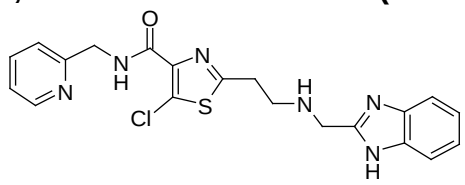


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(193)** (320 mg, 0,79 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (127,3 mg, 0,87 mmol), DIPEA (0,32 ml, 2,0 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol), dio el compuesto del título (191 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (c, J = 6,1, 5,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 461 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 160)**

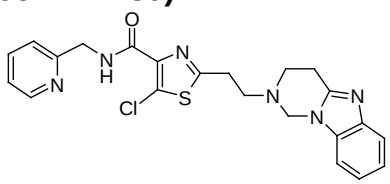


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(194)** (190 mg, 0,51 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (113 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,3 ml, 2,0 mmol) y $MgSO_4$ (400 mg) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (39 mg, 1,03 mmol), dio el compuesto del título (60 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 (s, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 427,1 $[M + H]^+$

**5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-{1,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0²,7]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-12-il}etil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 189)**

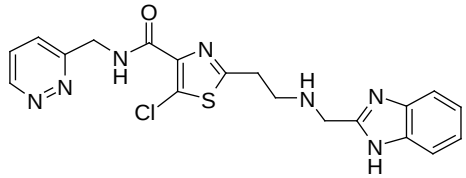


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-Aminoetil)-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(194)** (361,5 mg, 0,98 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (187,9 mg, 0,98 mmol), DBU (219 µl, 1,47 mmol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h, dio una mezcla de productos intermedios mono y bis alquilados que se separaron por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / EtOAc seguido de 0 - 10 % de MeOH / DCM). El producto intermedio mono alquilado (5-cloro-2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida) (66,0 mg, 0,135 mmol) se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (15,1 mg, 0,270 mmol) en AcOH (1 ml) a 80 ºC durante 1 h para dar el compuesto del título (61 mg, 25 %) en forma de un aceite de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de $^{1}$H (Acetona-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,53 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 453,1 $[M + H]^{+}$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 161)**

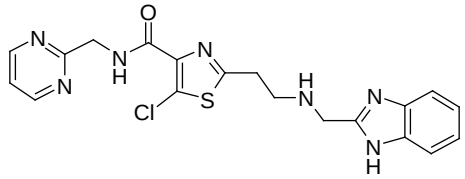


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(195)** (296 mg, 0,8 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (151,7 mg, 1,04 mmol), DIPEA (0,42 ml, 2,0 mmol) y $MgSO_4$ (400 mg) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 d, seguido de la adición de $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol), dio el compuesto del título (96 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,18 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 9,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (p, J = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 428 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 175)**

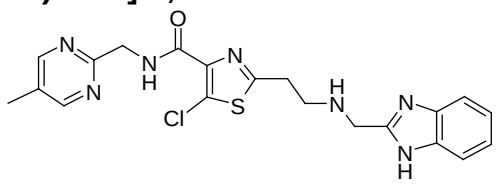


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(196)** (563 mg, 0,94 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (178 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,654 ml, 0,74 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (53 mg, 1,41 mmol), dio el compuesto del título (224 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,20 (s a, 1H), 8,80 - 8,74 (m, 3H), 7,50 (s a, 2H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 (s a, 1H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 428,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-5-cloro-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 178)**

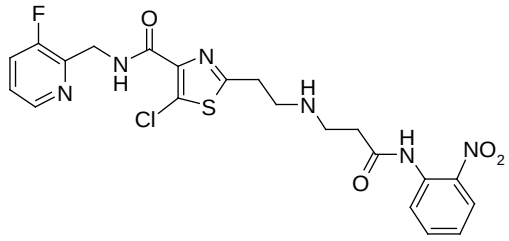


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(197)** (223 mg, 0,52 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (99 mg, 0,68 mmol), DIPEA (0,363 ml, 2,09 mmol) y $MgSO_4$ (400 mg) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (30 mg, 0,78 mmol), dio el compuesto del título (120 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,21 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 2H), 4,61 - 4,56 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,26 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 442 $[M + H]^+$

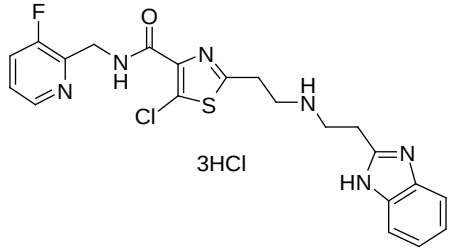
**5-Cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (198)**



De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(192)** (700 mg, 2,22 mmol) y N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (470 mg, 2,45 mmol) se combinaron en MeCN (40 ml) y se añadió DBU (0,37 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla de reacción se evaporó directamente sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título (390 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 507 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 154)**



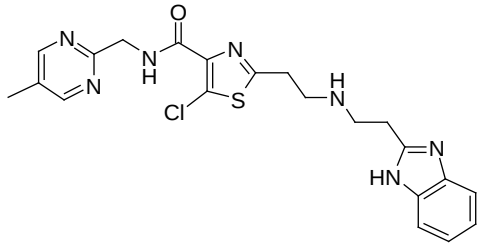
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil}amino)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(198)** (390 mg, 0,77 mmol) y polvo de hierro (172 mg, 3 mmol) en AcOH (5 ml) a 90 ºC durante 30 min dio el producto en bruto. El residuo se lavó abundantemente a través de un lecho de sílice, una elución en gradiente

de un 0,5 - 40 % de MeOH / DCM, a continuación, 20 % de $NH_3$ 7 M en MeOH / DCM, seguido de purificación adicional por HPLC preparativa básica para dar el producto requerido en forma de la base libre. El residuo se volvió a disolver en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 12 M (1 ml) durante 1 h. El disolvente se retiró de forma rigurosa a vacío para dar el compuesto objetivo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($D_2O$, 500 MHz): d [ppm] = 8,33 - 8,30 (m, 1H), 7,87 (ddd, J = 9,6, 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 7,59 (dt, J = 7,5, 4,2 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 6,3, 3,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 6H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H). Obsérvese que una señal de $CH_2$ bencílico está oculta por el D2O

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 459,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-5-cloro-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 182)**



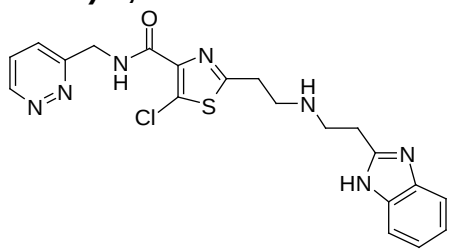

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(197)** (0,223 g, 0,522 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,090 g, 0,47 mmol) y DBU (0,171 ml, 1,148 mmol) en MeCN (10 ml) dio el producto intermedio (355 mg, 0,46 mmol) que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (104 mg, 1,86 mmol) en AcOH (5 ml) a 80 ºC durante 2,5 h, dio el compuesto del título (6 mg, 3 %) en forma de un

sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,54 (s, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 3,15 - 3,10 (m, 4H), 2,28 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 456,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-5-cloro-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 183)**



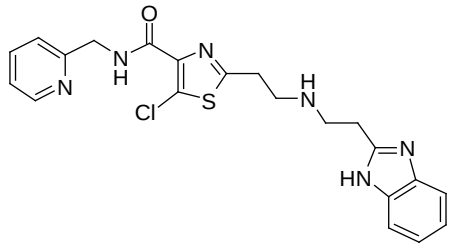
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(195)** (255 mg, 0,689 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (132 mg, 0,689) y DBU (0,154 ml, 1,03 mmol) en MeCN (5 ml) dio el producto intermedio (112 mg, 0,16 mmol) que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (18 mg, 0,33 mmol) en AcOH (1 ml) a 80 ºC durante 2,5 h, dio el compuesto del título (6,4 mg, 8,5 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 9,08 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H),

4,80 (s, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 8H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 440,4 $[M-H]^-$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil) -1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 184)**

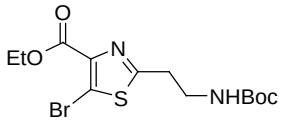


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(194)** (361,6 mg, 0,978 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (187,9 mg, 0,978 mmol), DBU (0,219 ml, 1,467 mmol) en MeCN (5 ml) dio el producto intermedio (180 mg, 0,26 mmol) que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (29 mg, 0,54 mmol) en AcOH (1 ml) a 80 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (8,8 mg, 7,5 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,47 (ddd, J = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 8H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 439,3 $[M-H]^-$

**5-bromo-2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (199)**

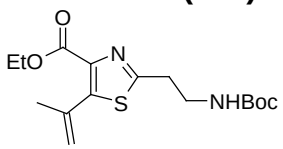


2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(1)** (1,56 g, 5,19 mmol) y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (1,86 g, 10,0 mmol) se disolvieron en THF (60 ml) y se enfriaron a -78 ºC. Se añadió gota a gota NaHMDS 2 M (5,45 ml) y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h. La reacción se interrumpió con $NH_4Cl$ sat. (ac.) (30 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 10 - 50 % de EtOAc / heptano, dio el compuesto del título (1,62 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 4,91 (s, 1H), 4,46 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (c, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 12H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 400,9 / 402,85 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato (200)**



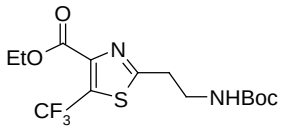

5-bromo-2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(199)** (626 mg, 1,65 mmol), $PdCl_2$(dppf) (120 mg, 0,17 mmol) y $K_2CO_3$ (460 mg, 3,0 mmol) se disolvieron en MeCN (18 ml) y agua (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,38 ml, 1,98 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por

cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 10 - 60 % de EtOAc / heptano, dio el compuesto del título (558 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,23 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 341,05 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (201)**



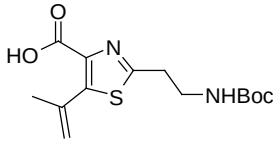

5-bromo-2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(199)** (0,54 g, 1,43 mmol) se disolvió en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron yoduro de cobre (I) (1,36 g, 7,0 mmol), trifenilarsina (0,14 ml, 0,57 mmol), $Pd_2dba_3$ (0,065 g, 0,07 mmol) y difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,23 ml, 1,85 mmol). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 3 h, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. (ac.). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 60 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (0,447 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 4,92 (s, 1H), 4,48 (c, J = 7,1

Hz, 2H), 3,60 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 391 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (202)**

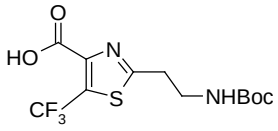



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(200)** (550 mg, 1,62 mmol) y LiOH (390 mg, 16,0 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml), dio el compuesto del título en bruto (569 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 5,41 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 312,9 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (203)**

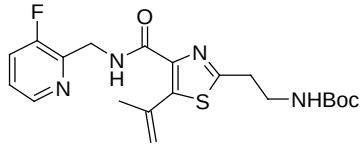



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(201)** (447 mg, 1,21 mmol) y LiOH (320 mg, 13,0 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml) dio el compuesto del título (365 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 4,81 (s, 1H), 3,53 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (s a, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 362,95 $[M + Na]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (204)**

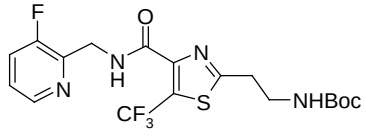



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(202)** (569 mg, 1,82 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (435 mg, 2,19 mmol), DIPEA (1,11 ml, 6,0 mmol) y HATU (830 mg, 2,0 mmol) en DCM (20 ml), dio el compuesto del título (544 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 60 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 - 8,43 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 421,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (205)**



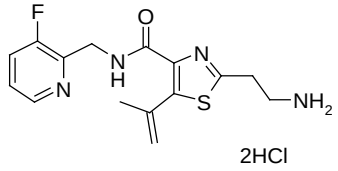

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(203)** (365

mg, 1,07 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (256,2 mg, 1,29 mmol), DIPEA (0,65 ml, 4 mmol) y HATU (490 mg, 1,3 mmol) en DCM (20 ml), dio el compuesto del título (344 mg, 72 %) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 30 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,49 (s, 1H), 8,35 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,77 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,54 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 449,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (206)**

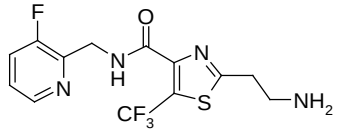



2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(204)** (544 mg, 1,29 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (10 ml), dio el compuesto del título (486 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 321 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (207)**



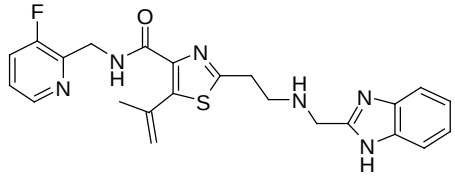

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(205)** (347 mg, 0,77 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (10 ml), dio el compuesto del título (330 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 9,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,74 (ddd, J = 10,1, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,8, 1,5 Hz, 2H), 3,42 - 3,22 (m, 4H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 349 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 177)**



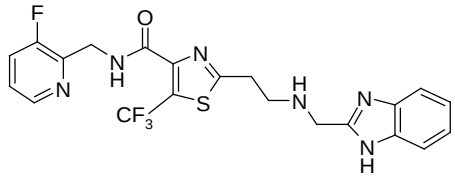
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(206)** (260 mg, 0,66 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (96,6 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,0 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (500 mg, 1,3 mmol) dio el compuesto del título (148 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H),

7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 451,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 176)**



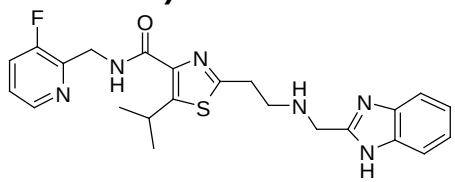
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(207)** (130 mg, 0,31 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (67,6 mg, 0,46 mmol), DIPEA (0,16 ml, 0,93 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (23 mg, 0,62 mmol), dio el compuesto del título (81 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,21 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,65 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 479,1 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo**

**con n.º 180)**

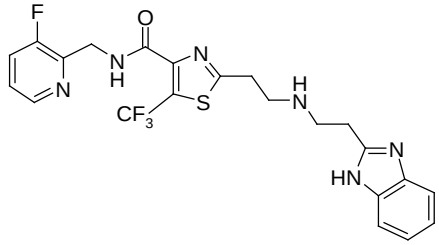


2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 177)** (120 mg, 0,27 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 28 mg, 0,027 mmol) se combinaron en EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se aclaró con MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío y se purificó por HPLC preparativa básica para dar el compuesto del título (68 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,20 (s, 1H), 8,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 4,24 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 453,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 186)**

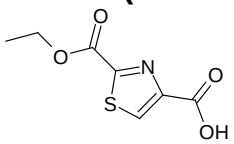


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida **(207)** (242 mg, 0,57 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida (110,4 mg, 0,57 mmol) y DBU (0,301 ml, 2 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (56 mg, 1 mmol) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (4 mg, 2 %) después de dos purificaciones por HPLC preparativa básica y una purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 9,9, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 4H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 493,1 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (216)**

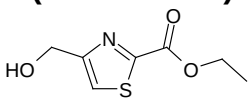



Ácido 3-bromo-2-oxopropanoico y amino(tioxo)acetato de etilo en THF (100 ml) se agitaron a 60 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se redujo a vacío para dar un sólido de color naranja. El sólido se trituró con $Et_2O$, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (4,54 g, 62,8 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 13,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 201,90 $[M + H]^+$

**4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (217)**

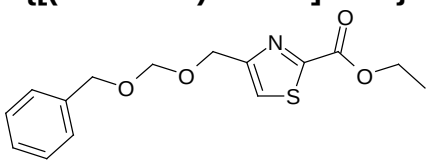


Se añadió cloroformiato de isobutilo (1,16 ml, 8,95 mmol) a una suspensión enfriada con hielo (0 ºC) de ácido 2-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(216)** (1,5 g, 7,46 mmol) y TEA (1,25 ml, 8,95 mmol) en THF (60 ml). La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se añadió $NaBH_4$ (0,705 g, 18,64 mmol) al filtrado y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con una solución de $Na_2CO_3$ ac. sat. y se agitó durante 10 min, a continuación, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 40 - 50 % de EtOAc-Heptano), dio el compuesto del título (0,734 g, 52,6 %) en forma de un sólido cristalino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz) d [ppm] = 7,85 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 5,8, 0,8 Hz, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 187,90 $[M + H]^+$

**4-{[(benciloxi)metoxi]metil}-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (218)**



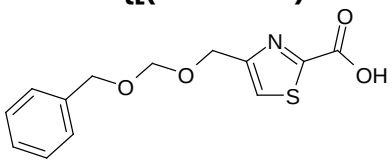
Se añadió NaH (60 %, 0,106 g, 2,66 mmol) a una solución enfriada con hielo (0 ºC) de 4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo **(217)** (0,415 g, 2,22 mmol) en THF (20 ml) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min. Se añadió [(clorometoxi)metil]benceno (0,416 g, 2,66 mmol) y la reacción se dejó

calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NH_4Cl$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 30 - 50 % de EtOAc-Heptano), dio el compuesto del título (0,392 g, 48,9 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) d [ppm] = 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,48 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1, 3H).

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 307,95 $[M + H]^+$

**Ácido 4-{[(benciloxi)metoxi]metil}-1,3-tiazol-2-carboxílico (219)**

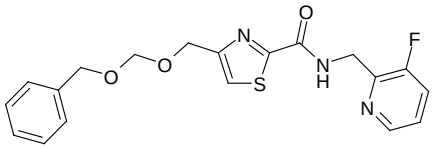



De una forma similar a la del procedimiento general 5, se añadió LiOH (64 mg, 1,53 mmol) a una solución de 4-{[(benciloxi)metoxi]metil}-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo **(218)** (85 %, 0,39 g, 1,28 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, dio el compuesto del título (0,35 g, 88,4 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz) d [ppm] = 7,95 (s, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (s, 1H).

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 279,95 $[M + H]^+$

**4-{[(Benciloxi)metoxi]metil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-2-carboxamida (220)**

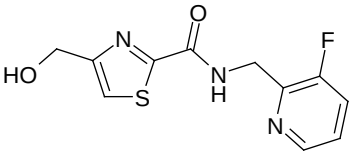


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 4-{[(benciloxi)metoxi]metil}-1,3-tiazol-2-carboxílico **(219)** (0,350 g, 1,25 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,374 g, 1,88 mmol), DIPEA (0,89 ml, 5,01 mmol) y HATU (0,714 g, 1,88 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (0,381 g, 76,1 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH-DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) d [ppm] = 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 7H), 4,90 (s, 2H), 4,86 - 4,82 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 388,05 $[M + H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-carboxamida (221)**



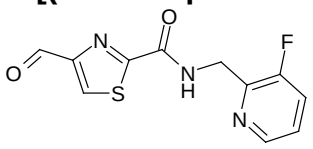
Se añadió TFA (1 ml, 13,06 mmol) a una solución enfriada con hielo (0 ºC) de 4-{[(benciloxi)metoxi]metil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-2-carboxamida **(220)** (0,185 g, 0,48 mmol) en DCM (4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna

ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 % de MeOH-DCM), dio el compuesto del título (0,085 g, 73,2 %) como un polvo incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,45 - 8,41 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 4,85 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 4,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 267,95 $[M + H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-4-formil-1,3-tiazol-2-carboxamida (222)**

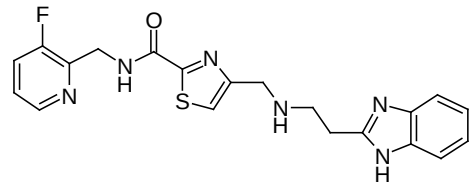


Se añadió IBX (189 mg, 0,70 mmol) a una solución de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-carboxamida (221) (60 mg, 0,22 mmol) en MeCN (5 ml) y la reacción se calentó a 80 ºC durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La solución se absorbió directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 % de MeOH-DCM). El producto se volvió a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 30 - 50 % de EtOAc-Heptano) para dar el compuesto del título (56 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 10,10 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,46 - 8,44 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 4,88 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m / z*]: 265,95 $[M + H]^+$

**4-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-2-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 205)**



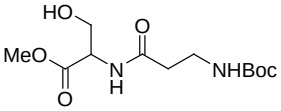
Una solución de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-4-formil-1,3-tiazol-2-carboxamida **(222)** (56 mg, 0,21 mmol) en DCE (1 ml) se añadió a una suspensión de diclorhidrato de 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etan-1-amina (50 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (147 µl, 0,84 mmol) en DCE (2 ml). Se añadieron tamices moleculares activados de 4 Å y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se filtró y los filtrados se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió $NaBH_4$ (12 mg, 0,32 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, a continuación, se inactivó con $Na_2CO_3$ sat. (ac.) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa básica dio el compuesto del título (44 mg, 51 %) como una espuma incolora.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,31 (dt, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 9,8, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,36 (dt, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 4H).

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 411,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 12 en lo que antecede:**

**Procedimiento general 13: 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino} propanamido)-3-hidroxipropanoato de metilo (223)**

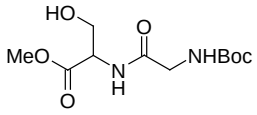


Se añadió TEA (8,38 ml, 60,1 mmol) a una solución enfriada (0 ºC) de clorhidrato de serinato de metilo (1 : 1) (8,5 g, 54,6 mmol) en DCM (250 ml) en atmósfera de nitrógeno. N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanina (10,3 g, 54,6 mmol) y DCC (12,4 g, 60,1 mmol) se añadieron en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc (250 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC y se agitó durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un sólido ceroso de color blanquecino (21,7 g). El sólido se disolvió en MeOH (200 ml) y se añadió sílice (300 ml de volumen). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto cargado en seco sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 % de EtOAc / heptano (2 l), 40 % de EtOAc / heptano (4 l), 80 % de EtOAc / heptano (2 l) seguido de EtOAc (8 l), dio el compuesto del título (10,4 g, 64,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 6,62 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,65 (dt, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 - 3,33 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,48 (td, J = 5,8, 2,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 291 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}acetamido)-3-hidroxipropanoato de metilo (224)**



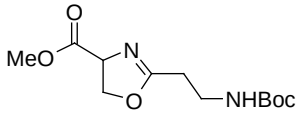

De una forma similar a la del procedimiento general 13, clorhidrato de serinato de metilo (3 g, 19,28 mmol), TEA (2,96 ml, 21,21 mmol), N-(terc-

butoxicarbonil)glicina (3,38 g, 19,28 mmol) y DCC (4,38 g, 21,21 mmol) en DCM (100 ml) dio el compuesto del título (4,5 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 20 - 100 % de EtOAc / heptano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,77 - 4,60 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 298,95 $[M + Na]^+$

**Procedimiento general 14: 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (225)**



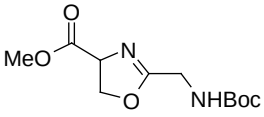

2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanamido)-3-hidroxipropanoato de metilo **(223)** (98 %, 10,42 g, 35,17 mmol) se disolvió en DCM anhidro (280 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de $CO_2$ / MeCN (aprox. -50 ºC) y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota DAST (5,58 ml, 42,21 mmol) y la mezcla se agitó a -50 ºC durante 2,25 h. Se añadió en una porción $K_2CO_3$ (4,86 g, 35,17 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min, antes de que esta se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción a continuación se sumergió en un baño de agua y se añadió con cuidado agua (60 ml) (tuvo lugar efervescencia) a la reacción seguido de NaOH 2 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más y las capas se separaron a continuación. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (10,3 g)

en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se llevó a través de la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 5,14 (s, 1H), 4,72 (ddt, J = 10,3, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 8,7, 7,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,6, 8,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,48 (td, J = 6,2, 1,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 273 $[M + H]^+$

**2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (226)**

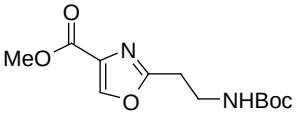



De una forma similar a la del procedimiento general 14, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}acetamido)-3-hidroxipropanoato de metilo **(224)** (2,5 g, 7,42 mmol) y DAST (1,18 ml, 8,9 mmol) en DCM (70 ml) dio el compuesto del título (2,02 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,12 (s, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 2H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 258,95 $[M + H]^+$

**Procedimiento general 15: 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (227)**



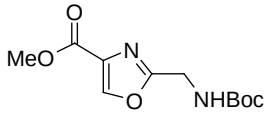

Se añadió bromo(tricloro)metano (10,4 ml, 105,56 mmol) a una solución de 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(225)** (93,2 %, 10,28 g, 35,19 mmol) en DCM anhidro (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota DBU (15,75

ml, 105,56 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadió ácido cítrico acuoso saturado (25 ml) seguido de agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color pardo oscuro (14,6 g). El aceite en bruto se cargó en seco sobre sílice con MeOH (200 ml). El material en bruto se filtró a través de un tapón de sílice [una elución en gradiente con heptano (2 x 500 ml), 25 % de EtOAc / heptano (2 x 500 ml) y 50 % de EtOAc / heptano (11 x 500 ml)] para dar el compuesto del título (8,63 g) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,16 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 293,0 $[M + Na]^+$

**2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (228)**

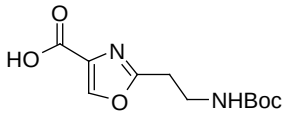



De una forma similar a la del procedimiento general 15, 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(226)** (2,02 g, 7,43 mmol), DBU (3,33 ml, 22,29 mmol) y bromo(tricloro)metano (2,2 ml, 22,29 mmol) en DCM (75 ml) dio el compuesto del título (1,04 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 100 % de TBME / heptano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,19 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 278,95 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (229)**

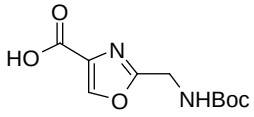



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, LiOH (1,02 g, 42,76 mmol) y 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(227)** (97 %, 6,62 g, 23,76 mmol) en THF (100 ml), y agua (25 ml), dio el compuesto del título (4,8 g, 79 %) en forma de un polvo blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,62 (s, 1H), 6,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 2H, parcialmente oculta por el pico de HOD), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 278,9 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (230)**

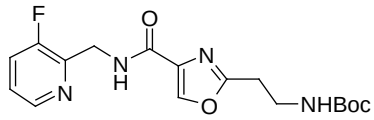



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(228)** (1,04 g, 4,06 mmol) y LiOH (0,15 g, 6,09 mmol) en THF / agua (20 ml / 5 ml) dio el compuesto del título (1,07 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,29 (s, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,54 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 265 $[M + Na]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (231)**

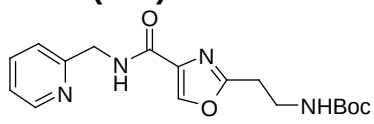


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxílico **(229)** (3,78 g, 14,75 mmol), HATU (6,17 g, 16,23 mmol), (DIPEA) (8,48 ml, 48,68 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (2,94 g, 14,75 mmol) en THF / agua (100 ml / 40 ml), dio el compuesto del título (4,83 g, 87 %) como un sólido vítreo de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 (s, 2H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H, señal parcialmente oculta por el pico de HOD), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 365,0 $[M + H]^+$

**N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo (232)**



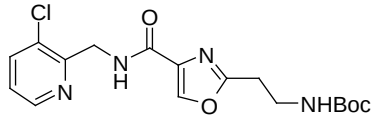
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxílico **(229)** (4 g, 15,61 mmol), DIPEA (5,44 ml, 31,22 mmol), HATU (8,9 g, 23,41 mmol), piridin-2-ilmetanamina (2,41 ml, 23,41 mmol) en DMF (65 ml), dio el compuesto del título

(6,03 g) en forma de un aceite de color amarillo viscoso después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 2H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 347,1 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (233)**

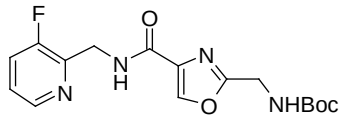



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxílico **(229)** (295 mg, 0,76 mmol, 66 %), diclorhidrato de (3-cloropiridin-2-il)metanamina (246 mg, 1,14 mmol), TEA (0,1 ml, 0,76 mmol) y HATU (0,43 g, 1,14 mmol) en DMF (10 ml) dio el compuesto del título (202 mg, 59 %, un 85 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,58 - 8,45 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 4H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 381,05 $[M + H]^+$

**N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (234)**

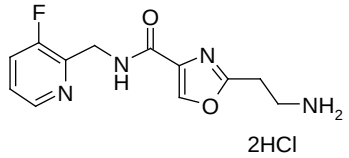


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}metil)-1,3-oxazol-4-carboxílico **(230)** (0,5 g, 2,06 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,41 g, 2,06 mmol), DIPEA (1,19 ml, 6,81 mmol) y HATU (0,86 g, 2,27 mmol) en THF (15 ml) y DMF (6 ml), dio el compuesto del título (0,744 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 100 % de EtOAc / heptano.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,56 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 351,0 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (235)**



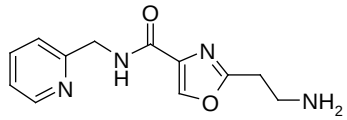
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(231)** (4,83 g, 12,86 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y DCM (80 ml), dio el compuesto del título (4,61 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,13 (s a, 3H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 5,8, 1,4 Hz, 2H), 3,25 (q ap., J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 - 3,14 (m,

2H)

HPLCMS (Método F): [*m / z*]: 265,1 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (236)**



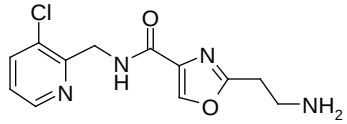
2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}etil)carbamato de terc-butilo **(232)** (90 %, 6,03 g, 15,68 mmol), HCl 12 M (26,13 ml) en MeOH, dio el compuesto del título (5,78 g) como una espuma de color crema.

RMN de 1H (Metanol-d4, 250 MHz): d [ppm] = 8,80 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 1H), 8,62 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 246,9 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (237)**



2HCl

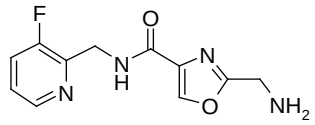
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(233)** (85 %, 202 mg, 0,45 mmol), MeOH (5 ml) y HCl 4 M en dioxano (1,65 ml), dio el compuesto del título (125 mg, 62 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN de $^1$H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,61

(s, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 2H).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 281,1 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(aminometil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (238)**



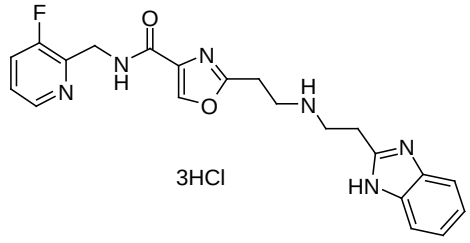

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)metil]carbamato de terc-butilo **(234)** (744 mg, 2,02 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (668 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,79 (s, 1H), 8,73 (s a, 3H), 8,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método F): [*m / z*]: 251,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 127)**



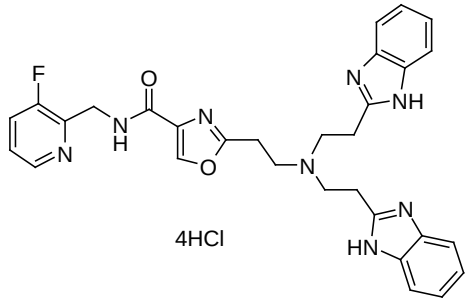

3HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (1 g, 2,97 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,63 g, 3,26 mmol) y DBU (1,5 ml, 10,08 mmol) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente durante una noche dio el producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,5 g) en AcOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 3 h. el material en bruto se purificó por HPLC preparativa básica seguido de una purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH en DCM), dio 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida. La base libre se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con 12 M hidrógeno cloruro (1,5 ml). El disolvente a continuación se evaporó de forma rigurosa a vacío para dar el compuesto del título (333 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($D_2O$, 500 MHz): d [ppm] = 8,34 - 8,30 (m, 2H), 7,86 (ddd, J = 9,6, 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, J = 4,3 Hz, 4H), 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 409,1 $[M + H]^+$

**Tetraclorhidrato de 2-(2-{bis[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 128)**

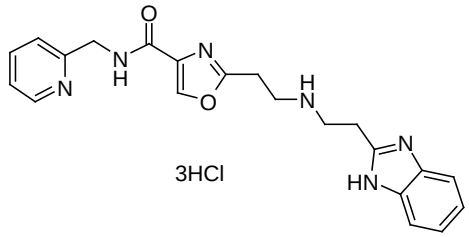



De una forma similar a la del procedimiento general 7, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 127)** (305 mg, 0,9 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-1,3-benzodiazol (216 mg, 1 mmol) y DIPEA (3,15 ml, 18 mmol) en DMF (5 ml) dio la base libre del compuesto del título después de la purificación mediante HPLC preparativa básica. La base libre se trató con HCl 12 M (0,5 ml) en MeOH (5 ml) para dar el compuesto del título como sal de tetraclorhidrato (5 mg, 0,8 %) como un residuo de color pardo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 7,4, 0,6 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 553,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 171)**

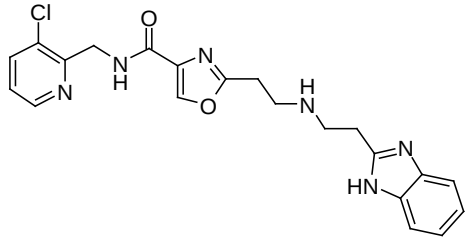



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(236)** (86 %, 1,2 g, 3,25 mmol), DBU (1,46 ml, 9,76 mmol) y *N*-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,69 g, 3,58 mmol) en MeCN (30 ml) dio el producto intermedio en bruto, que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,52 g) en AcOH (10 ml) para dar el compuesto del título (0,22 g, 12 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN de 1H ($D_2O$), 500 MHz): d [ppm] = 8,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,81 (dt, J = 6,2, 3,2 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 6,2, 3,3 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 6H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 391,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-cloropiridin-2-il) metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 173)**



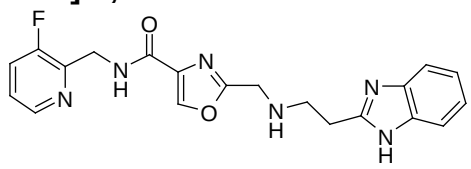

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(237)** (75 %, 120 mg, 0,25 mmol), DBU (76 µl, 0,51 mmol) y N-(2-

nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (48 mg, 0,25 mmol) en MeCN (5 ml) dio el producto intermedio en bruto, que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (36,9 mg) en AcOH (2 ml) para dar el compuesto del título (4,6 mg, 3 %) como una película trasparente después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,44 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 8H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 425,2 $[M + H]^+$

**2-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 206)**



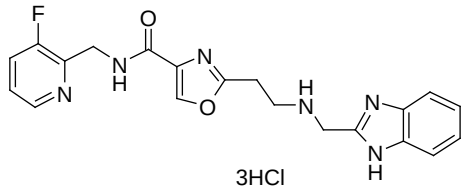
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(aminometil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(238)** (300 mg, 0,93 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (196 mg, 1,02 mmol) y DBU (471,1 µl, 3,16 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (156 mg, 2,79 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (20 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 2 - 20 % de MeOH / DCM.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 (d,

J = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 395,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 126)**



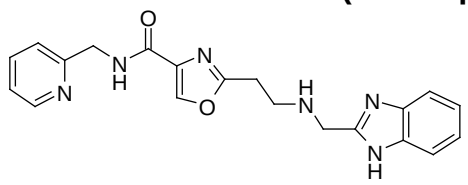

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (100 mg, 0,3 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (43,3 mg, 0,3 mmol), DIPEA (0,207 ml, 1,19 mmol) y $MgSO_4$ anhidro (200 mg) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (17 mg, 0,45 mmol) dio el compuesto de la base libre después de la purificación mediante HPLC preparativa básica. El residuo se volvió a disolver en MeOH (5 ml) y se trató con HCl 12 M (1 ml) durante 30 min para dar el compuesto del título (64 mg, 42 %) como un sólido higroscópico de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,57 (dd, J = 5,4, 0,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 7,88 (ddt, J = 13,4, 8,9, 4,1 Hz, 3H), 7,68 (td, J = 6,3, 5,5, 2,1 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 395,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridina-2-ilmetil)-1,3-**

**oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 137)**

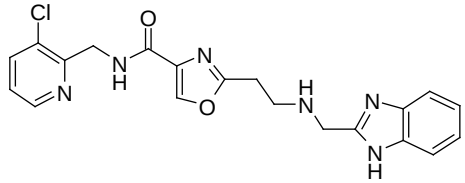


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridina-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(236)** (430 mg, 1,31 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (229 mg, 1,57 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,23 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 17 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (74 mg, 1,96 mmol) dio el compuesto del título (380 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 2H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 4H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 377,2 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 141)**



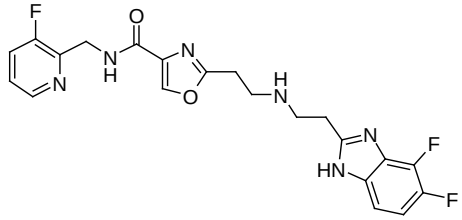
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(237)** (118 mg, 0,31 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (54

mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,216 ml, 1,24 mmol) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (18 mg, 0,46 mmol), dio el compuesto del título (51 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,41 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 411,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4,5-Difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 257)**



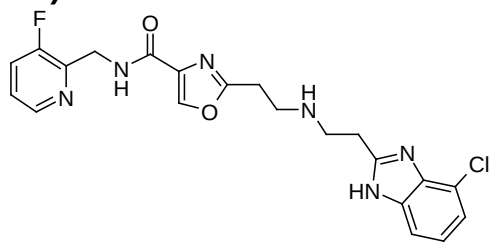
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (350 mg, 1,04 mmol), N-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)prop-2-enamida **(K10)** (250 mg, 1,10 mmol) y DBU (465 µl, 3,11 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio (193 mg) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM). El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (88 mg, 1,57 mmol) en AcOH (2 ml) para dar el compuesto del título (14 mg, 8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación por

cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,55 - 8,47 (m, 2H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 445,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4-Cloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 226)**



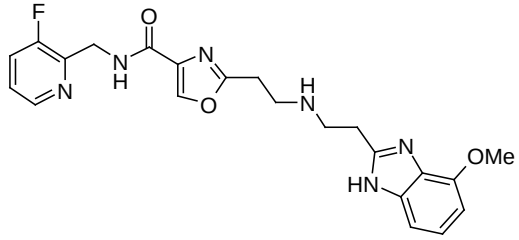

De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (340 mg, 1,01 mmol), N-(3-cloro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(H)** (245 mg, 1,08 mmol) y DBU (147 µl, 0,98 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (81 mg, 1,45 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (31 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 (m, 2H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H),

3,09 - 2,95 (m, 8H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 443,1 $[M + H]^+$

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(2-{[2-(4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil] amino}etil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 227)**

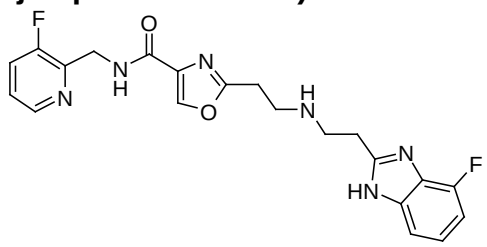



De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (301 mg, 0,89 mmol), N-(2-metoxi-6-nitrofenil)prop-2-enamida **(I)** (198 mg, 0,89 mmol) y DBU (0,4 ml, 2,68 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM. El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (86 mg) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (2 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 3,14 - 3,05 (m, 4H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 228)**



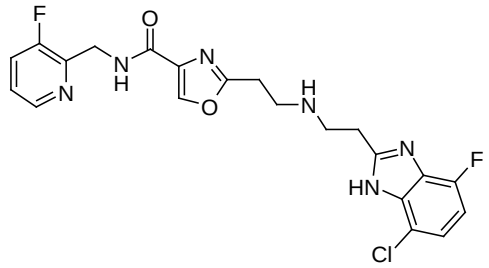
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (200 mg, 0,59 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (198 mg, 0,89 mmol) y DBU (266 µl, 1,78 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución en gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM. El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (114 mg) en AcOH (2 ml) para dar el compuesto del título (10 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM) y cromatografía ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 4 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 427,1 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(7-Cloro-4-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-**

**fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 247)**



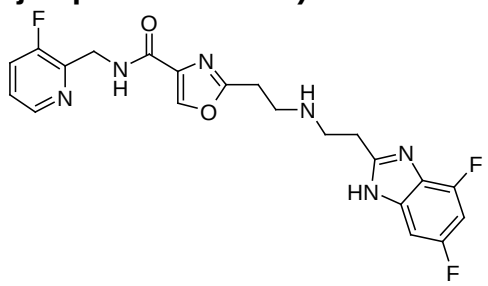
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (300 mg, 0,89 mmol), N-(6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(K2)** (272 mg, 0,89 mmol) y DBU (0,398 ml, 2,67 mmol) en MeCN (15 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 15 % de MeOH en DCM. El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (145 mg) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (7 mg, 2 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 35 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía en columna de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM) y HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 6H), 3,07 - 3,03 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [m/z]: 461,1 [M + H] +

**2-(2-{[2-(4,6-Difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de**

**Ejemplo con n.º 249)**



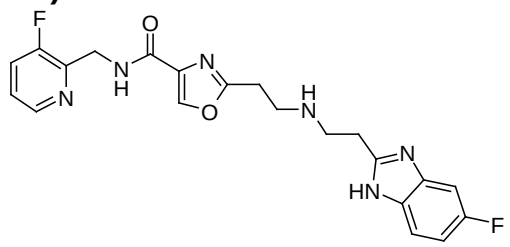
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (500 mg, 1,48 mmol), N-(2,4-difluoro-6-nitrofenil)prop-2-enamida **(K4)** (338 mg, 1,48 mmol) y DBU (0,664 ml, 4,45 mmol) en MeCN (15 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH en DCM. El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (145 mg) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (23 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,53 - 8,46 (m, 2H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 8H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 445,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º**

**250)**



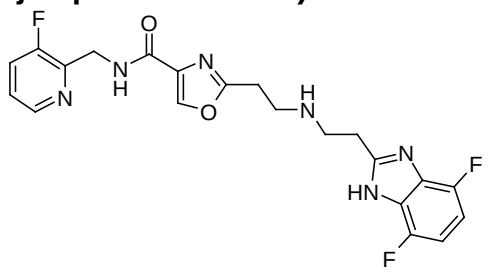
De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (1,07 g, 2,59 mmol, un 82 % de pureza), N-(5-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(J)** (0,54 g, 2,59 mmol) y DBU (1,28 ml, 8,54 mmol) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente durante 20 h dio una mezcla en bruto de productos de adición mono : bis-alquilados (1 : 1,4) (1,1 g) que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,52 g) en AcOH (8 ml) para dar el compuesto del título (90 mg, 9 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM), seguido de cromatografía en columna ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 2 % de MeOH / DCM), a continuación, por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM) y HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,52 - 8,47 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 5,7, 1,3 Hz, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 8H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 427,2 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4,7-Difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de**

**Ejemplo con n.º 251)**

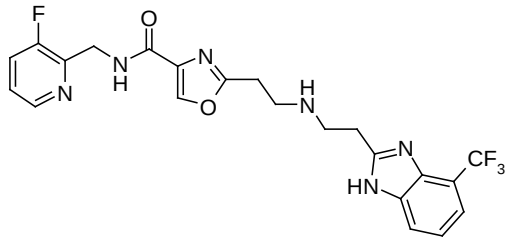


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (400 mg, 1,19 mmol), N-(3,6-difluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(K6)** (316 mg, 1,20 mmol) y DBU (0,53 ml, 3,56 mmol) en MeCN (15 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 20 % de MeOH en DCM. Este producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (230 mg) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (63 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,52 - 8,46 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 8H).

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 445,2 $[M + H]^+$

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-[2-({2-[4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]etil}amino)etil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 256)**

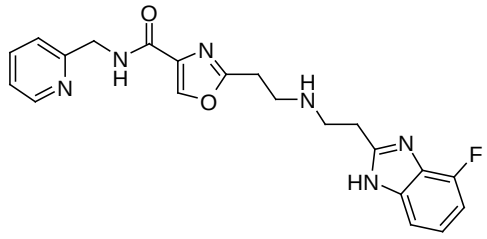


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (300 mg, 0,89 mmol), N-[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]prop-2-enamida **(K8)** (272 mg, 0,90 mmol) y DBU (398 µl, 2,67 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM. El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (177 mg) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (99 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 25 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 6 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,53 - 8,47 (m, 2H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 4H), 3,00 - 2,93 (m, 4H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 477,4 $[M + H]^+$

**2-(2-{[2-(4-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 236)**

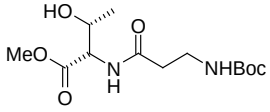


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(236)** (350 mg, 0,95 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (206 mg, 0,95 mmol), DBU (1,0 ml, 2,85 mmol) en MeCN (15 ml) dio una mezcla en bruto que se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM). La mezcla se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (136 mg) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (9 mg, 4 %) en forma de un sólido de color pardo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM), cromatografía en columna ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) y HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 6H), 3,08 - 3,02 (m, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 409,1 $[M + H]^+$

**2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanamido)-3-hidroxibutanoato de metilo (315)**

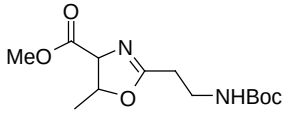


De una forma similar a la del procedimiento general 13, clorhidrato de L-treoninato de metilo (1 : 1) (11 g, 64,9 mmol), N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanina (12,3 g, 64,9 mmol), TEA (9,94 ml, 71,3 mmol) y DCC (14,7 g, 71,3 mmol) en DCM (250 ml) dio el compuesto del título (16,4 g, 72,4 %, un 87 % de pureza) como un aceite de color amarillo viscoso después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 6,35 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (cd, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 291,05 $[M + H]^+$

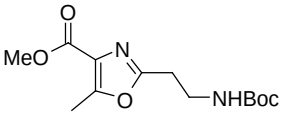
**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (316)**




De una forma similar a la del procedimiento general 14, 2-(3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanamido)-3-hidroxibutanoato de metilo **(315)** (1 g, 2,87 mmol, un 87 % de pureza), DAST (0,45 ml, 3,44 mmol) y $K_2CO_3$ (0,79 g, 5,73 mmol) en DCM anhidro (25 ml), dio el compuesto del título (0,61 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,22 (s a, 1H), 4,87 (dc, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 10,1, 1,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (317)**

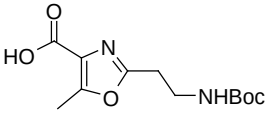



De una forma similar a la del procedimiento general 15, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(316)** (0,61 g, 1,98 mmol), bromo(tricloro)metano (0,59 ml, 5,95 mmol) y DBU (0,89 ml, 5,95 mmol) en DCM (15 ml), dio el compuesto del título (0,42 g, 71 %) como un aceite de color naranja oscuro que solidificó después de un periodo de reposo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 4,94 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 284,95 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico (318)**



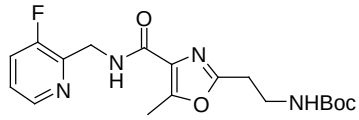

De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(317)** (0,42 g, 1,42 mmol), LiOH (0,067 g, 2,84 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml), dio el compuesto del título (0,4 g, 98 %) como un aceite de color naranja pálido que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 12,72 (s, 1H), 6,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H) [pico de

$CH_3$ oculto por el pico de DMSO]

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 293,00 $[M + Na]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1,3-oxazol-2-il)etil] carbamato de terc-butilo (319)**

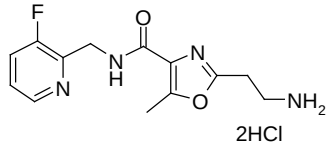



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico **(318)** (0,4 g, 1,39 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,415 g, 2,09 mmol), DIPEA (0,8 ml, 4,59 mmol) y HATU (0,79 g, 2,09 mmol) en DMF (6 ml), dio el compuesto del título (0,653 g, 79 %, un 64 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,44 - 8,30 (m, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 6,97 (s a, 1H), 4,60 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 379,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida (320)**



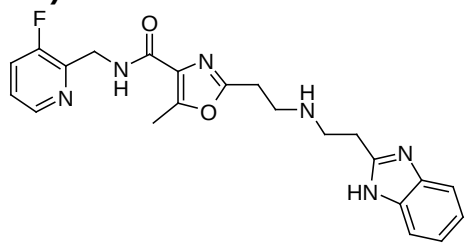

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1,3-oxazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(319)** (0,65 g, 1,10 mmol, un 64 % de pureza) y HCl 12 M (1,16 ml, 11,04

mmol) en MeOH (10 ml), dio el compuesto del título (0,51 g, un 76 % de pureza) como un sólido higroscópico de color blanquecino. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 8,55 (dd, J = 5,3, 1,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,2, 7,3 Hz, 3H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H) [pico de $CH_2$ oculto por el $H_2O$]

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 279,2 $[M + H]^+$

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-2-[2-({2-[(2-nitrofenil)carbamoil]etil} amino)etil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 230)**




De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida **(320)** (0,51 g, 1,11 mmol, un 76 % de pureza), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,4 g, 2,09 mmol) y DBU (0,69 ml, 4,59 mmol) en MeCN (15 ml) a temperatura ambiente durante 20 h, dio una mezcla de productos de adición mono : bis-alquilados (1 : 3,6) que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,31 g) en AcOH (3,5 ml) para dar el compuesto del título (0,12 g, 20 %) como un sólido de color verde pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM), seguido de cromatografía en columna ultrarrápida

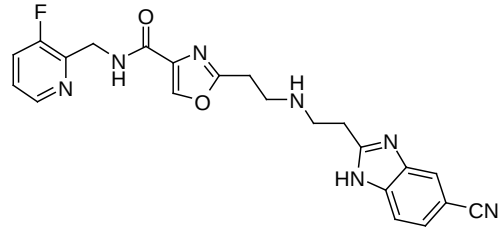
(KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM) y una purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente lento de un 0 - 30 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 8,33 - 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 4,65 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 423,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 12 en lo que antecede:**

**2-(2-{[2-(5-ciano-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 265)**



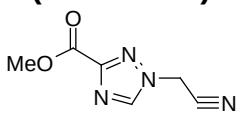

De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(235)** (400 mg, 1,19 mmol) y N-(4-ciano-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(K12)** (325 mg, 1,49 mmol) y DBU (0,53 ml, 3,56 mmol) en MeCN (12 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (239 mg, 4,28 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (24 mg, 5 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 434,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 13 en lo que antecede:**

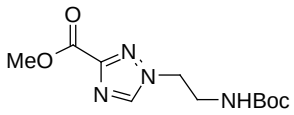
**1-(cianometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (239)**




1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5 g, 39,34 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (2,7 ml, 39,34 mmol) en DMF (45 ml) se agitaron durante 5 min. Se añadió $K_2CO_3$ (5,44 g, 39,34 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. El disolvente se evaporó a vacío, se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (8 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de LiCl acuoso (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron y se evaporaron para dar una mezcla de regioisómeros (1,5 : 1) como un aceite de color pardo oscuro (5,27 g). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 a un 100 % de EtOAc / heptano) para dar el compuesto del título (3,5 g, 45 %) en forma de un aceite de color pardo pálido que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,30 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)

**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (240)**

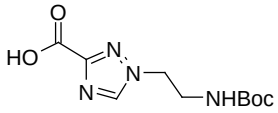


1-(cianometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo **(239)** (1 g, 6,02 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (2,63 g, 12,04 mmol) y TEA (1,7 ml, 12,04 mmol) en EtOH (30 ml) se agitaron durante 5 min antes de que se añadiera paladio al 10 % sobre carbono (128 mg, 0,602 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con EtOH (30 ml). El filtrado se evaporó para dar un aceite de color pardo que comenzó a cristalizar después de un periodo de reposo (1,95 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 a 100 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (1,35 g, 69,7 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,13 (s, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (q ap., J = 5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 271,1 $[M + H]^+$

**Ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (241)**

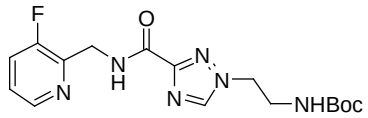


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, LiOH (0,11 g, 4,72 mmol) y 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo **(240)** (0,87 g, 2,69 mmol) en THF (20 ml) / agua (5 ml), dio el compuesto del título (0,71 g, 100 %) en forma de un sólido de color crema. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,54 (s, 1H), 6,97 (s a, 1H), 4,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,34 (q ap., J = 5,8 Hz, 2H) oculta por el pico de $H_2O$, 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 257,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(3-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil] carbamato de terc-butilo (242)**

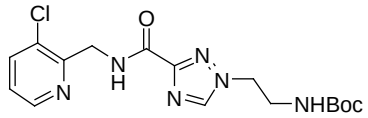



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico **(241)** (0,5 g, 1,95 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,58 g, 2,93 mmol), DIPEA (1,7 ml, 9,76 mmol), HATU (1,11 g, 2,93 mmol) en DMF (10 ml), dio el compuesto del título (0,55 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 a 10 % de MeOH / DCM) seguido de una segunda cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 a 10 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (q ap., J = 5,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 365,15 $[M + H]^+$

**N-[2-(3-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil] carbamato de terc-butilo (243)**

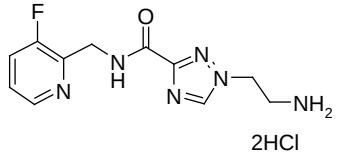


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico **(241)** (0,58 g, 2,26 mmol), diclorhidrato de (3-cloropiridin-2-il)metanamina (0,732 g, 3,4 mmol), HATU (1,29 g, 3,4 mmol), DIPEA (1971 µl, 11,32 mmol) en DMF (11 ml), dio el compuesto del título (0,87 g, 96 %) como una espuma de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de un 0 a 10 % de MeOH / DCM.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (q ap., J = 6,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 381,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (244)**

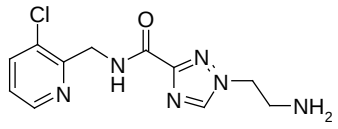


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (2,48 ml) y N-[2-(3-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(242)** (0,54 g, 1,49 mmol) en MeOH (10 ml) a 40 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título (0,52 g, 100 %) en forma de una espuma de color blanquecino. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,43 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (c, J = 5,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 265,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (245)**



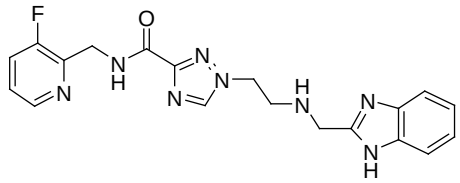

2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (3,6 ml) y N-[2-(3-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(243)** (0,87 g, 2,17 mmol) en MeOH (15 ml) a 40 ºC durante 3 h, dio el compuesto del título (0,84 g, 99 %) en forma de una espuma naranja pálida.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,69 (s, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 280,95 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 169)**

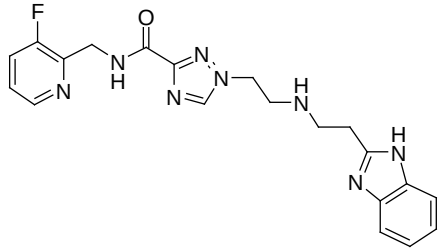


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 1H-1,3-Benzodiazol-2-carbaldehído (104 mg, 0,71 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida **(244)** (200 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (0,41 ml, 2,37 mmol) en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente durante 17 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (32 mg, 0,86 mmol), dio el compuesto del título (79 mg, 34 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70 (t ap., J = 9,3 Hz, 1H), 7,49 (d a, J = 38,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 395,2 $[M + H]^+$

**1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 181)**



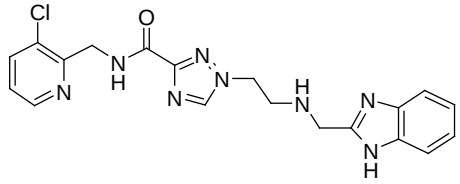
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, DBU (0,39 ml, 2,58 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida **(244)** (300 mg, 0,86 mmol) y N-(2-nitrofenil)prop-2-

enamida **(D)** (165 mg, 0,86 mmol) en MeCN (14 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el producto intermedio en bruto (0,364 g) como una mezcla de productos de adición mono : bis-alquilados (2 : 1). La mezcla se disolvió en AcOH (5 ml), se añadió hierro (112 mg) y la reacción se calentó a 80 ºC durante 4 h para dar el compuesto del título (20 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (x 2) (KP-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 30 % de MeOH / DCM y 5 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz) d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (s a, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (dt, J = 12,3, 6,0 Hz, 4H), 2,94 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 409,3 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 170)**



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 1H-1,3-Benzodiazol-2-carbaldehído (156 mg, 1,07 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida **(245)** (350 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,62 ml, 3,56 mmol) en MeOH (10 ml) a 40 ºC durante 2 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (50,5 mg, 1,34 mmol), dio el compuesto del título (190 mg, 52 %) en forma de un sólido de color crema

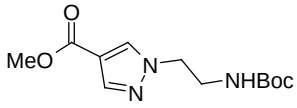
después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d a, J = 37,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 411,3 $[M + H]^+$

**Esquema General 14 en lo que antecede:**

**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (246)**

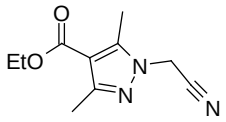



Se añadió gota a gota DIAD (9,39 ml, 43,61 mmol) a una solución enfriada con hielo de 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 39,65 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (6,13 ml, 39,65 mmol) y $PPh_3$ (11,44 g, 43,61 mmol) en THF (300 ml). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 15 - 100 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (11,3 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [m/z]: 270,1 $[M + H]^+$

**1-(cianometil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (247)**

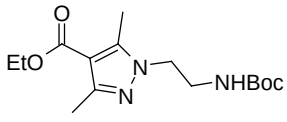


Una mezcla de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g, 11,89 mmol), bromoacetonitrilo (1,24 ml, 17,84 mmol), $K_2CO_3$ (3,29 g, 23,78 mmol) y acetona (6 ml) se calentó a 100 ºC bajo irradiación de microondas durante 1 h. Se añadió bromoacetonitrilo adicional (0,828 ml, 11,89 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ºC bajo irradiación de microondas durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se recogió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 20 % de MeOH / DCM dio el compuesto del título (2,22 g, 71 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 5,42 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 207,95 $[M + H]^+$

**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (248)**



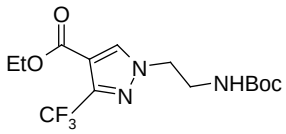
Una suspensión de 1-(cianometil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(247)** (2,22 g, 9,64 mmol), BOC anhídrido (4,21 g, 19,27 mmol), TEA (2,69 ml, 19,27 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,103 g, 0,964 mmol)

en EtOH (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 28 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se aclaró con MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de elución de 70 - 100 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (1,52 g, 51 %) como un sólido de color amarillo - pardo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 6,90 (s, 1H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,21 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 - 1,28 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 312,45 $[M + H]^+$

**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (248)**



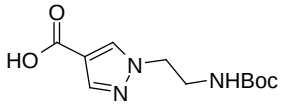

Una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3 g, 14,41 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (2,45 ml, 15,85 mmol) y $PPh_3$ (4,16 g, 15,85 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió (2-hidroxietil)carbamato adicional (2,45 ml, 15,85 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo. La

purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 80 % de TBME / heptano), dio un residuo que se volvió a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 60 % de TBME / heptano) proporcionando el compuesto del título (1,19 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,97 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,59 (q ap., *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 374 $[M + Na]^+$

**Ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxílico (249)**

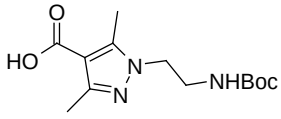



De una forma similar a la del procedimiento general 5, LiOH (0,72 g, 30,08 mmol) y 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxilato **(246)** (54 %, 5 g, 10,03 mmol) en THF (80 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título (2,6 g, 96,5 %). El compuesto se usó sin purificación.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 (q ap., J = 5,5 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 19,0 Hz, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 255,95 $[M + H]^+$

**Ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (250)**



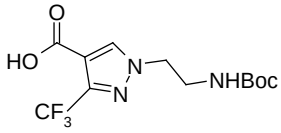

De una forma similar a la del procedimiento general 5, 1-(2-{[(terc-

butoxi)carbonil]amino}etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(247)** (1 g, 2,58 mmol, un 80 % de pureza) y LiOH (0,37 g, 15,49 mmol) en THF (60 ml) y agua (30 ml) a 70 ºC dio el compuesto del título (0,417 g, 52 %, un 90 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,02 (s, 1H), 6,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 284,05 $[M + H]^+$

**Ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (251)**

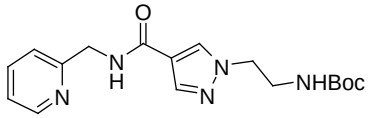


De una forma similar a la del procedimiento general 5, LiOH (0,241 g, 10,08 mmol) y 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(248)** (89 %, 1,18 g, 2,99 mmol) en THF / agua (25 ml / 8 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (0,54 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,03 (s, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,36 - 4,18 (m a, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 346,1 $[M + Na]^+$

**N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-pirazol-1-il}etil)carbamato de terc-butilo (252)**



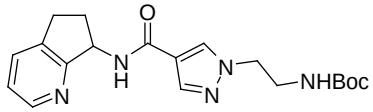
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-

{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(249)** (0,50 g, 1,96 mmol), 1-(piridin-2-il)metanamina (0,30 ml, 2,94 mmol), DIPEA (1,0 ml, 5,88 mmol) y HATU (1,12 g, 2,94 mmol) en DCM (30 ml), dio el compuesto del título (0,647 g, 56 %, un 59 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 3 : 2 EtOAc / heptano y 100 % de EtOAc). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,68 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,58 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 346,3 $[M + H]^+$

**N-{2-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1H-pirazol-1-il]etil} carbamato de terc-butilo (253)**



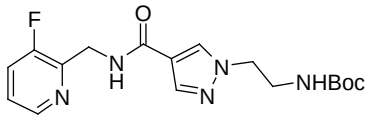

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(249)** (0,7 g, 2,74 mmol), clorhidrato de 5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-amina (0,7 g, 4,11 mmol), DIPEA (1,4 ml, 8,23 mmol) y HATU (1,56 g, 4,11 mmol) en DMF (15 ml), dio el compuesto del título (0,709 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 80 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (MeOD-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H),

5,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,95 (dt, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 2,66 (ddt, J = 11,3, 8,1, 3,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 372,1 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (254)**

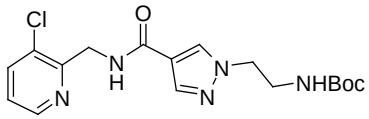



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(249)** (0,35 g, 1,3 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,46 g, 1,95 mmol), DIPEA (1,13 ml, 6,51 mmol) y HATU (0,74 g, 1,95 mmol) en DMF (7 ml), dio el compuesto del título (0,4 g, 82 %) en forma de una espuma naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,78 (dd, J = 4,4 y 1,2 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 364,40 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (255)**




De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(249)** (0,7 g, 2,74

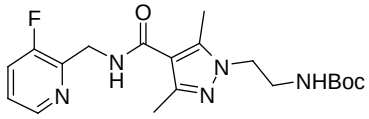
mmol), diclorhidrato de (3-cloropiridin-2-il)metanamina (0,89 g, 4,11 mmol), DIPEA (2,39 ml, 13,71 mmol) y HATU (1,56 g, 4,11 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título (0,79 g, 76 %) como un aceite de color pardo viscoso después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de MeOH / EtOAc). El aceite solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,48 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,78

(d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,59 (q ap., J = 5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 380,4 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) etil]carbamato de terc-butilo (256)**



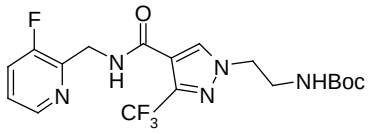

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico **(250)** (0,42 g, 1,33 mmol, un 90 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,47 g, 2,0 mmol), DIPEA (1,16 ml, 6,67 mmol) y HATU (0,76 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y DMF (3 ml) dio el compuesto del título (0,40 g, 77 %) como un sólido vítreo incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 60 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H),

7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 392,1 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (257)**

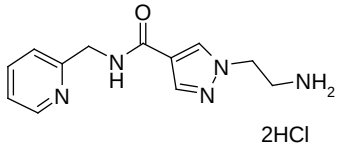


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(251)** (90 %, 0,54 g, 1,53 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,23 g, 1,8 mmol), DIPEA (0,87 ml, 5,01 mmol) y HATU (0,57 g, 1,5 mmol) en DMF (3 ml) y THF (15 ml) a temperatura ambiente durante 72 h, dio el compuesto del título (0,646 g, 65 %) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 4,80 (dd, *J* = 4,3, 1,2 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (q ap., *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 432,1 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (258)**



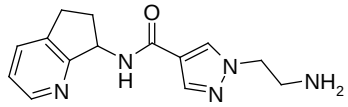
2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (6,5 ml) y N-(2-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-pirazol-1-il}etil)carbamato de terc-butilo **(252)** (0,647 g, 1,11 mmol, puro al 59 %) en MeOH (6,5 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h, dio el compuesto del título (0,513 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 9,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,78 (m, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 246 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida (259)**



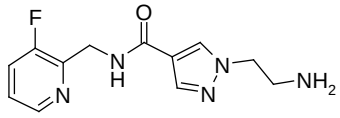

2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (3,2 ml) y N-{2-[4-({5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}carbamoil)-1H-pirazol-1-il]etil}carbamato de terc-butilo **(253)** (0,709 g, 1,909 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h, dio el compuesto del título (0,745 g, cuant.) en forma de un sólido de color gris. RMN de $^1$H (500 MHz, Metanol-d4): d [ppm] = 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,18 (dt, J = 17,0, 8,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 272,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-**

**carboxamida (260)**



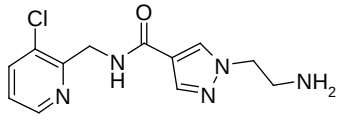

2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (3,67 ml) y N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(254)** (0,4 g, 1,1 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (0,38 g, cuant.) como una espuma de color crema. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s a, 3H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (h ap., J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 264,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (261)**



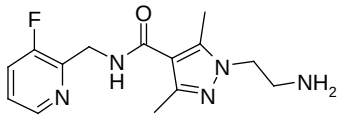

2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (6,5 ml) y N-[2-(4-{[(3-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(255)** (0,79 g, 1,97 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 25 h, dio el compuesto del título (0,7 g, 95 %) en forma de un sólido de color beige. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,69 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 279,9 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (262)**



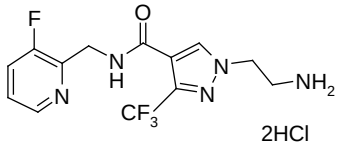

2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(256)** (0,4 g, 1,02 mmol) y HCl 12 M (1,7 ml) en MeOH (5 ml) dio el compuesto del título (0,399 g, un 93 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,64 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 4,86 - 4,85 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 292 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (263)**




2HCl

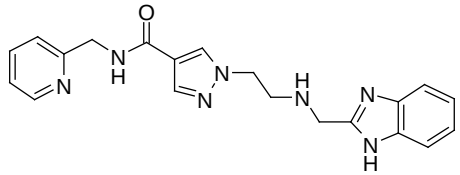
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (2,1 ml) y N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo **(257)** (80 %, 0,68 g, 1,26 mmol) en

MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 17 h, dio el compuesto del título (0,588 g, 93,4 %) como un sólido de color rosa. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,5, 1,3 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,69 (s, 7H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 332,2 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 92)**

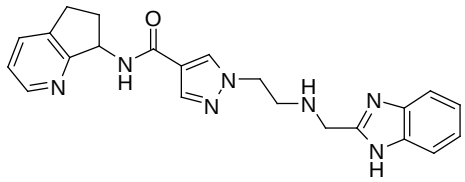


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(258)** (256 mg, 0,805 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (129 mg, 0,885 mmol) y DIPEA (0,70 ml, 4,02 mmol) en MeOH (7 ml) a temperatura ambiente durante 65 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (46 mg, 1,21 mmol), dio el compuesto del título (58 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 1H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 376,2 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b] piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 132)**

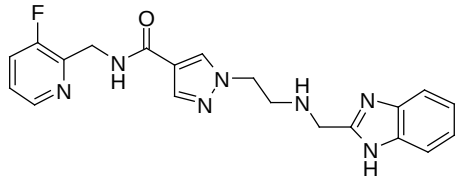


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida **(259)** (150 mg, 0,38 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (67 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (0,267 ml, 1,53 mmol) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (22 mg, 0,57 mmol), dio el compuesto del título (23 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 5,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,08 - 3,04 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 402,1 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 145)**

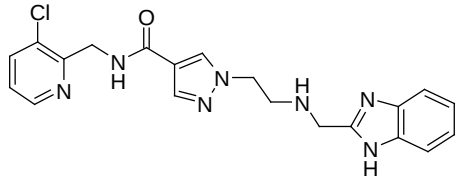


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(260)** (200 mg, 0,59 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (104 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (0,41 ml, 2,38 mmol) en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (32,7 mg, 0,87 mmol), dio el compuesto del título (91 mg, 40 %) como una película incolora después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s a, 1H), 8,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,57 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s a, 2H), 2,96 (s a ap., 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 394,1 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 138)**



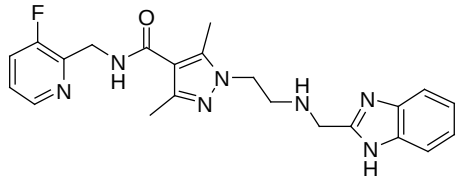
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-

carboxamida **(261)** (200 mg, 0,54 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (94,5 mg, 0,65 mmol) y DIPEA (0,38 ml, 2,16 mmol) en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (30,6 mg, 0,81 mmol), dio el compuesto del título (127 mg, 56 %) como una espuma de color verde pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 - 7,41 (m a, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s a, 2H), 2,98 (s a, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 410,2 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 142)**

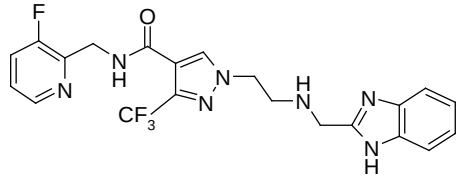


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida **(262)** (150 mg, 0,384 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (73 mg, 0,499 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y $MgSO_4$ (100 mg) en MeOH (7 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (22 mg, 0,576 mmol), dio el compuesto del título (14 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,59 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 422,3 $[M + H]^+$

**1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 156)**

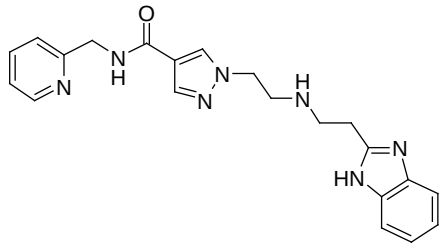


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(263)** (81 %, 100 mg, 0,20 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (35 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (22 mg, 0,6 mmol), dio el compuesto del título (12 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,12 (t, 2H), 4,71 - 4,45 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (s, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 462,1 $[M + H]^+$

**1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 109)**

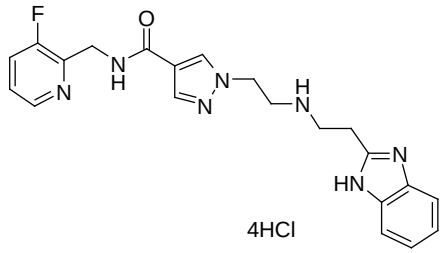


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(258)** (250 mg, 0,79 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (340 mg, 1,58 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 11,8 mmol) en DMF (7,5 ml) a temperatura ambiente durante 6 d para dar el compuesto del título (17 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa, seguido de (KP-NH) cromatografía en columna ultrarrápida usando 4 : 6 EtOAc / heptano a 100 % de EtOAc, a continuación, 20 % de MeOH: 80 % de DCM seguido de HPLC preparativa (MeCN / agua, $NH_4HCO_3$ 2 mM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,10 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 4H), 2,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 390,2 $[M + H]^+$

**Tetraclorhidrato de 1-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 111)**

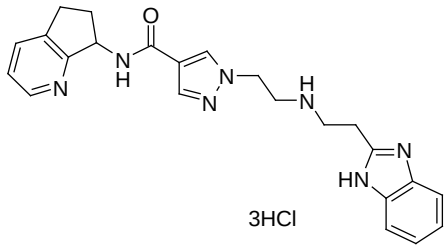



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(260)** (0,7 g, 2,08 mmol), 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (0,451 g, 2,499 mmol) y DIPEA (5,4 ml, 31,23 mmol) en DMF (15 ml) a 30 ºC durante 6 d dio el producto como la base libre (63 mg) después de la purificación mediante cromatografía en columna de sílice (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / EtOAc) seguido de HPLC preparativa básica. El producto de la base libre se disolvió en MeOH (3 ml) y HCl 12 M (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar el compuesto del título (65 mg, 5,6 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 3H), 7,63 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,72 (d, J = 7,6 Hz, 6H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 408,2 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 1-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 131)**

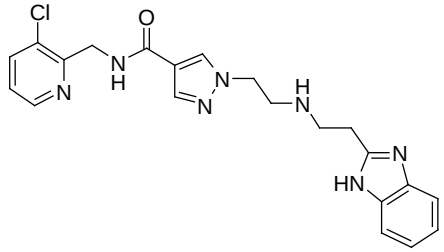


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida **(259)** (0,2 g, 0,51 mmol), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (0,13 g, 0,61 mmol) y DIPEA (0,44 ml, 2,55 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 72 h a continuación se calentó a 40 ºC durante 21 h dio el producto de la base libre (55 mg) después de la purificación HPLC preparativa básica. El producto de la base libre a continuación se disolvió en MeOH (3 ml) y HCl 12 M (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar el compuesto del título (0,049 g, 18 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 5,80 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,64 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 6H), 3,34 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 416,1 $[M + H]^+$

**1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-cloropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 144)**



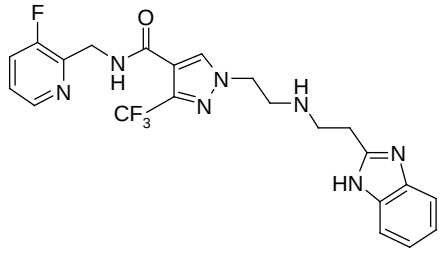

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(261)** (0,45 g, 1,28 mmol), 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (0,28

g, 1,53 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 19,14 mmol) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente durante 66 h, a continuación se calentó a 40 ºC durante 90 h, dio el compuesto del título (112 mg, 21 %) como una película incolora después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,10 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,38 (m a, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 4H), 2,93 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 424,1 $[M + H]^+$

**1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 162)**



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, DBU (62,94 µl, 0,42 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(263)** (81 %, 140 mg, 0,28 mmol) y N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (52,84 mg, 0,27 mmol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio un residuo (0,160 g) como una mezcla de productos de adición mono : bis-alquilados (1 : 1).

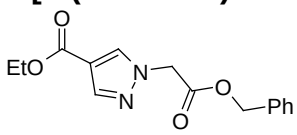
El residuo se disolvió en AcOH (4 ml). Se añadió hierro (0,03 g) y la

reacción se calentó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se basificó a pH 12 usando NaOH 10 M. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ : IPA (4 : 1, 4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 5 - 10 % de MeOH / DCM seguido de 0 - 10 % de $NH_3$ 7 N en MeOH / DCM) seguido de purificación por HPLC preparativa básica dio el compuesto del título (19 mg, 13,9 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,11 (s a, 1H), 8,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m a, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m a, 2H), 4,59 - 4,55 (m, 2H), 4,26 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,94 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 476,2 $[M + H]^+$

**1-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (268)**



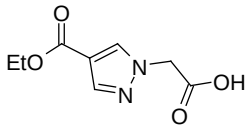

Se añadió gota a gota bromoacetato de bencilo (2,82 ml, 18 mmol) a una suspensión en agua helada de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,3 g, 16 mmol) y $K_2CO_3$ (3,4 g, 25 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (5 x 20 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 100 % de DCM / heptano dio el compuesto del título (1,57 g, 33 %) en forma de un aceite

incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 288,95 $[M + H]^+$

**Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]acético (269)**

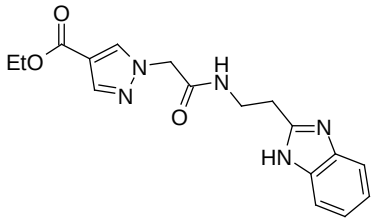


Una suspensión de 1-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(268)** (1,57 g, 5,44 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,590 g, 0,55 moles) en EtOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se aclaró con MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (0,99 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 198,9 $[M + H]^+$

**1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamoil}metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (270)**



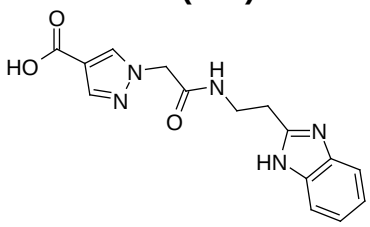
De una forma similar a la del procedimiento general 6, HATU (1,1 g, 2,88 mmol), ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]acético **(269)** (0,476 g, 2,4

mmol), diclorhidrato de 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etan-1-amina (0,62 g, 2,64 mmol) y DIPEA (1,67 ml, 9,61 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 h dio el compuesto del título (0,676 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una elución en gradiente de un 0 - 8 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (c, J = 5,9 Hz, 3H), 3,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 342,1 $[M + H]^+$

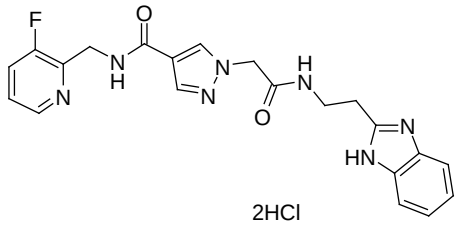
**Ácido 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamoil}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (271)**



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamoil}metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(270)** (667 mg, 1,95 mmol) y LiOH (140 mg, 5,85 mmol) en THF / agua (30 ml / 4 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título en bruto (420 mg) como un residuo de color blanco.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 314 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamoil}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 117)**



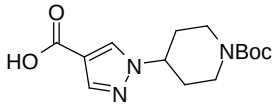

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]carbamoil}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico en bruto **(271)** (200 mg), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (140 mg, 0,7 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,55 mmol) y HATU (290 mg, 0,76 mmol) en THF (10 ml) y DMF (2 ml) dio el compuesto del título como la base libre después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica. La base libre se convirtió en la sal de di HCl (28 mg, 9 %) después del tratamiento con HCl 12 M (1 ml) en MeOH (5 ml).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,76 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,79 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 422,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 15 en lo que antecede:**

**Ácido 1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico (272)**



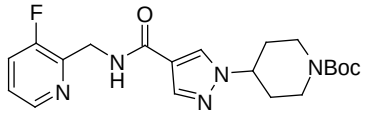

1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,2 g, 1,427 mmol), 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,362 g, 1,296 mmol) en DMF (5 ml) se agitaron durante 5 min. La reacción se enfrió a 0 ºC y se

añadió en porciones NaH (0,234 g, 5,85 mmol). Una vez que hubo cesado la evolución del gas, la reacción se calentó a 50 ºC durante 26 h. La reacción se enfrió, se inactivó con agua (15 ml) y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa acuosa se acidificó con $KHSO_4$ saturado a pH 3 y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (0,331 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,79 (cd, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 318,0 $[M + Na]^+$

**4-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (273)**



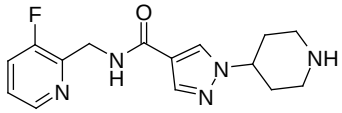

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico **(272)** (301 mg, 1,02 mmol), diclorhidrato de 3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (358 mg, 1,53 mmol), DIPEA (0,8 ml), HATU (581 mg, 1,53 mmol) en THF (15 ml) y DMF (3 ml), dio los compuestos del título (315 mg, 65 %) como un sólido vítreo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6 y 1,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,42 -

7,36 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,74 (cd, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 404,1 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (274)**



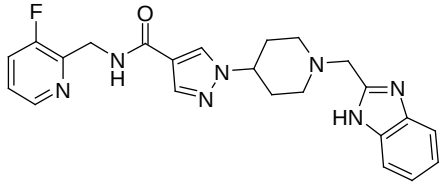

2HCl

De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, HCl 12 M (1,1 ml) y 4-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(273)** (315 mg, 0,664 mmol) en MeOH (4 ml) a 35 ºC durante 16 h, dio el compuesto del título (277 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 - 8,11 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 3,56 (dt, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 2H), 3,22 (td, J = 12,8, 3,4 Hz, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 4H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 304 $[M + H]^+$

**1-[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 150)**



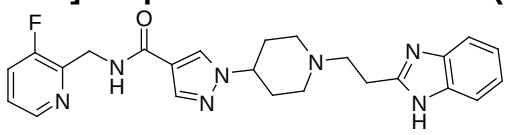

De una forma similar a la del procedimiento general 7, 2-(Clorometil)-1H-

benzoimidazol (71 mg, 0,424 mmol), N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida **(274)** (99 mg, 0,326 mmol) y DIPEA (0,171 ml, 0,98 mmol) en DMF (2 ml) a 30 ºC durante 16 h, dio el compuesto del título (21 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de una purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,28 (s, 1H), 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,14 (s a, 2H), 4,58 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,95 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 4H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 434,3 $[M + H]^+$

**1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]piperidin-4-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 198)**



De una forma similar a la del procedimiento general 8, DBU (0,28 ml, 1,89 mmol), diclorhidrato de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida **(274)** (248 mg, 0,47 mmol) y N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (154 mg, 0,8 mmol) en MeCN (10 ml) a temperatura ambiente durante 17 h dio el producto intermedio requerido (200 mg, 82 %) después de purificarse por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 25 % de MeOH / EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

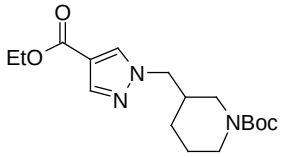
HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 496,1 $[M + H]^+$

El producto intermedio se trató adicionalmente con polvo de hierro (87 mg, 1,56 mmol) en AcOH (3 ml) a 80 ºC durante 1,5 h, para dar el compuesto del título (72 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con de 0 a 20 % de MeOH / DCM.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,58 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 448,3 $[M + H]^+$

**3-{[4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (275)**

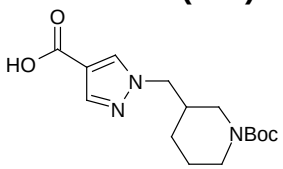



1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (334 mg, 2,38 mmol), 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (667 mg, 3,1 mmol) y trifenilfosfina (1,25 g, 4,8 mmol) se disolvieron en THF (30 ml) y se enfriaron en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota DIAD (0,94 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó al tiempo que se calentaba a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía

ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título en bruto (2,23 g) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 338,15 $[M + H]^+$

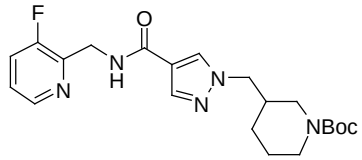
**Ácido 1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (276)**




De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, 3-{[4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(275)** (2,23 g, 4,69 mmol, un 71 % de pureza) y LiOH (1,12 g, 0,05 moles) en THF / agua (20 ml / 20 ml) dio el producto en bruto (638 mg, 16 %, un 38 % de pureza) en forma de un aceite incoloro.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 310,05 $[M + H]^+$

**3-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (277)**

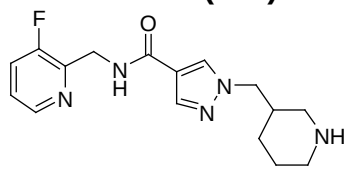



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(276)** (0,638 g, 2,06 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,451 g, 2,27 mmol), DIPEA (1,26 ml, 7,2 mmol) y HATU (1,18 g, 3,1 mmol) en THF (40 ml) y DMF (5 ml), dio el compuesto del título en bruto (0,348 g, 32 %, un 79 % de

pureza) como un sólido higroscópico de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 4 - 8 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 418,15 $[M + H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (278)**



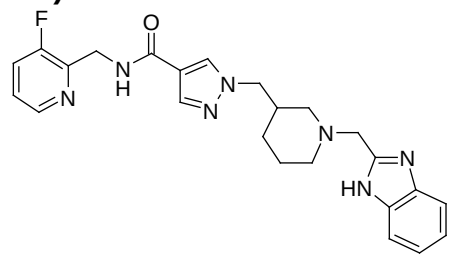
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, 3-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(277)** (348 mg, 0,83 mmol) y HCl 12 M (0,69 ml), dio el compuesto del título (182 mg, 64 %) como la base libre después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,36 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,18 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,81 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 318,10 $[M + H]^+$

**1-{[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]metil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º**

**153)**

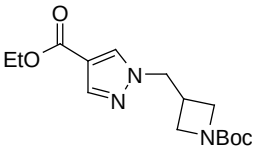


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 7, N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(278)** (180 mg, 0,57 mmol), 2-(clorometil)-1H-1,3-benzodiazol (189 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (180 mg, 1,4 mmol) en DMF (8 ml), dio el compuesto del título (66 mg, 25 %) después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,20 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 5,75 (s, 0H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,67 (c, J = 14,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 3H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,54 - 1,38 (m, 2H), 1,05 - 0,91 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 448,3 $[M + H]^+$

**1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (279)**



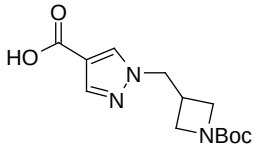
1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,55 g, 3,92 mmol), 3-(bromometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,982 g, 3,92 mmol) y carbonato de potasio (1,08 g, 8 mmol) en DMF (10 ml) se agitaron a

temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto del título (1,33 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 4H), 4,06 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 310,15 $[M + H]^+$

**Ácido 1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (280)**

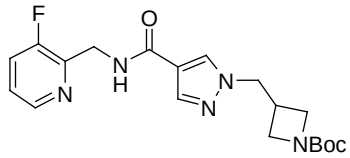



De una forma similar a la del uso del procedimiento general 5, LiOH (2,06 g, 86 mmol) y 1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(279)** (1,33 g, 4,3 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml), dio el compuesto del título (1,02 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 12,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 304,05 $[M + Na]^+$

**3-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (281)**

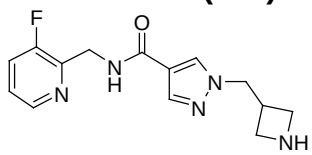


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 6, ácido 1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(280)** (500 mg, 1,78 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (389 mg, 1,96 mmol), DIPEA (1,1 ml, 6 mmol) y HATU (740 mg, 2 mmol) en DCM (30 ml), dio el compuesto del título (624 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 50 a un 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 a 10 % de MeOH / EtOAc.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,32 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 390,1 $[M + H]^+$

**1-(Azetidin-3-ilmetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (282)**



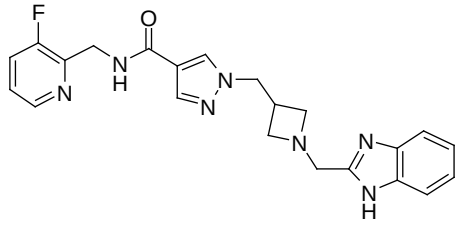
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 2, 3-[(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(281)** (624 mg, 1,6 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) dio el compuesto del título de la base libre (248 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando

con DCM y MeOH, a continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,28 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 290 $[M + H]^+$

**1-{[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)azetidin-3-il]metil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 187)**

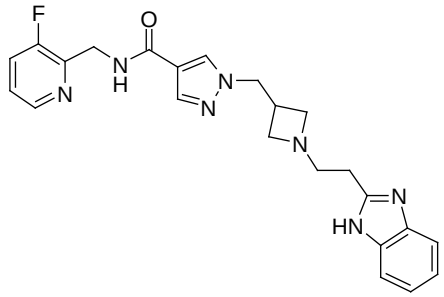


De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 1-(azetidin-3-ilmetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(281)** (50 mg, 0,17 mmol), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (37,9 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (7 mg, 0,17 mmol) dio el compuesto del título (32 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,08 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 420,1 $[M + H]^+$

**1-({1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida [Compuesto de Ejemplo con n.º 192]**



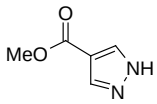
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 8, 1-(azetidin-3-ilmetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(281)** (200 mg, 0,69 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (139,5 mg, 0,73 mmol) y DBU (0,12 ml, 0,83 mmol) en MeCN (10 ml) dio el producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (130 mg) en AcOH (3 ml). La purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título (67 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,36 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,8, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 3,00 (dc, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 4H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 434,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 16 en lo que antecede:**

**1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (282)**

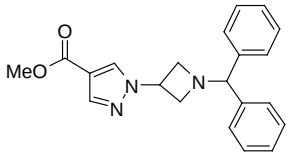


Ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (20 g, 178,4 mmol) y ácido sulfúrico (39,65 ml) en MeOH (200 ml) se calentaron a 70 ºC durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió una solución de NaOH acuoso para ajustar el pH a ~ 6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (18,5 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 126,85 $[M + H]^+$

**1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (283)**

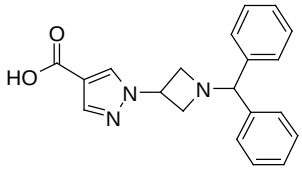


Una suspensión de 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo **(282)** (3,34 g, 26,48 mmol), metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo (10,93 g, 34,43 mmol) y carbonato de potasio (10,98 g, 79 mmol) en DMF (70 ml) se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 x 100 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se lavó abundantemente a través de un lecho de sílice (~ 15 g) (eluyendo con 10 - 20 % de EtOAc / heptano), el eluyente se evaporó a vacío y el compuesto del título (4,03 g, 44 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la precipitación a partir de EtOAc / heptano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 4H), 7,36 - 7,17 (m, 6H), 4,98 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 - 3,69 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 348,10 $[M + H]^+$

**Ácido 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (284)**

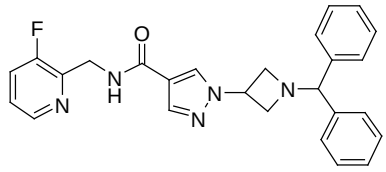


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo **(283)** (2,1 g, 6,04 mmol) y LiOH (1,45 g, 60 mmol) en THF / agua (20 ml / 20 ml) dio el compuesto del título (1,95 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 4H), 7,51 - 7,37 (m, 6H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 334,1 $[M + H]^+$

**1-[1-(Difenilmetil)azetidin-3-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (285)**



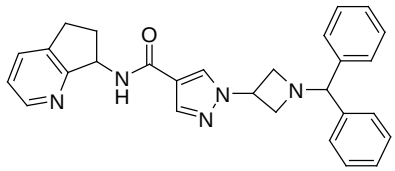
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico **(284)** (1,18 g, 2,46 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,587 g, 2,95 mmol), DIPEA (1,71 ml, 9,82 mmol) y HATU (1,21 g, 3,19 mmol) en THF (50 ml) y DMF

(10 ml) dio el compuesto del título (1,06 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 60 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,04 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 3H), 3,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 442,15 $[M + H]^+$

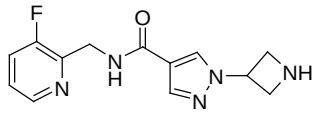
**N-{5H,6H,7H-Ciclopenta[b]piridin-7-il}-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (286)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico **(284)** (500 mg, 1,5 mmol), diclorhidrato de 5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-amina (404 mg, 1,95 mmol), DIPEA (0,86 ml, 5 mmol) y HATU (0,74 g, 2 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título en bruto (949 mg) como un residuo de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 450,15 $[M + H]^+$

**1-(Azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (287)**



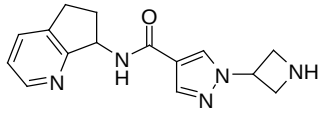
1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-

carboxamida **(285)** (1,06 g, 2,01 mmol) y Pd / C (10 %) (0,20 g, 0,201 mmol) se suspendieron en EtOH (11 ml). Se añadió una solución de TEA (0,849 ml, 6,04 mmol) y ácido fórmico (0,228 ml, 6,04 mmol) en EtOH (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se aclaró con MeOH (10 ml). El filtrado se evaporó a vacío para dar el material en bruto. La purificación usando un cartucho SCX-2, lavando con DCM y MeOH y eluyendo con amoniaco 7 N / MeOH dio el compuesto del título (0,354 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 5,18 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 8,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 276,1 $[M + H]^+$

**1-(Azetidin-3-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida (288)**



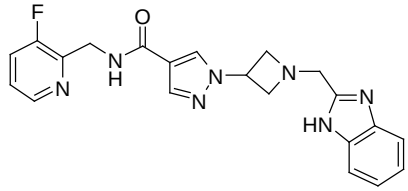

N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida en bruto (286) (949 mg) y paladio (al 10 % en peso sobre carbono, 0,12 g, 0,11 mmol) se suspendieron en EtOH (20 ml). Se añadieron TEA (454 µl, 3 mmol) y ácido fórmico (125 µl, 3 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El residuo se aclaró con MeOH y los filtrados combinados se evaporaron a vacío. El residuo

se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se purificó mediante el paso a través de un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH y elución con amoniaco 7 N en MeOH. La evaporación del eluyente básico dio el compuesto del título (342 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,40 - 8,34 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,98 (ddd, J = 16,0, 8,9, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 16,0, 8,3 Hz, 2H), 2,47 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 284,05 $[M + H]^+$

**1-[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)azetidin-3-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida [Compuesto de Ejemplo con n.º 136]**



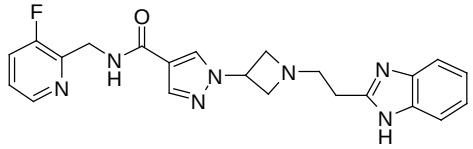
De una forma similar a la del uso del procedimiento general 3, 1-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(287)** (196 mg, 0,71 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (125 mg, 0,85 mmol) y $MgSO_4$ (100 mg) en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente durante 3 d, seguido de la adición de $NaBH_4$ (81 mg, 2,1 mmol) dio el compuesto del título (82 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,32 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m,

2H), 5,06 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 406,2 $[M + H]^+$

**1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 167)**

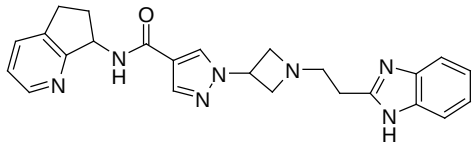


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 1-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida **(287)** (364 mg, 1,32 mmol), *N*-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (254 mg, 1,32 mmol) y DBU (0,197 ml, 1,32 mmol) en MeCN (12 ml) dio el producto intermedio en bruto a continuación del tratamiento con AcOH (8 ml) y polvo de hierro (62 mg), dio el compuesto del título (104 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 4,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,56 (m, 2H), 3,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 420,3 $[M + H]^+$

**1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b] piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 191)**



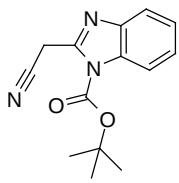
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 1-(azetidin-3-il)-N-{5H,6H,7H-ciclopenta[b]piridin-7-il}-1H-pirazol-4-carboxamida **(288)** (342 mg, 1,21 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (244 mg, 1,27 mmol) y DBU (0,22 ml, 1,5 mmol) en MeCN (10 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (170 mg, 3 mmol) en AcOH (4 ml) para dar el compuesto del título (145 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,86 (td, J = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,02 (m, 1H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 428,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 18 en lo que antecede:**

**2-(cianometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (296)**



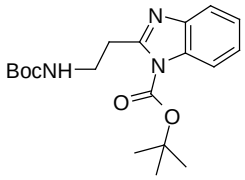
2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)acetonitrilo (1 g, 6,36 mmol) y TEA (887 µl, 6,36 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) y se añadió BOC anhídrido (1,64 g,

7,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con HCl 1 M (ac.) (50 ml), $NaHCO_3$ sat. (ac.) (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 10 - 30 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (923 mg, 56 %) en forma de un sólido de color naranja a continuación de la trituración con DCM / heptano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,77 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 158,35 $[M + H\text{-}Boc]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (297)**

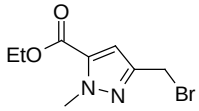



Una suspensión de 2-(cianometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(296)** (597 mg, 2,32 mmol), TEA (258 mg, 2,55 mmol), $Boc_2O$ (557 mg, 2,55 mmol) y Pd (10 % en peso sobre carbono, 247 mg, 0,23 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se aclaró con MeOH y amoniaco 7 N en MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 60 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (748 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,76 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,73 (s, 9H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 362,1 $[M + H]^+$

**3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (298)**

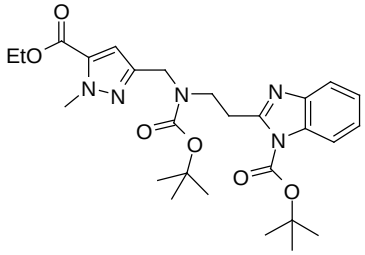


1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (433 mg, 2,57 mmol), NBS (0,623 g, 3,5 mmol) y AIBN (40 mg) en DCE (10 ml) se calentó a 80 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 10 % de $Et_2O$ / heptano dio el compuesto del título (419 mg, 66 %) como un sólido ceroso de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 6,90 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 4,18 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 246,75 / 248,75 $[M + H]^+$

**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({[5-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il] metil})amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (299)**



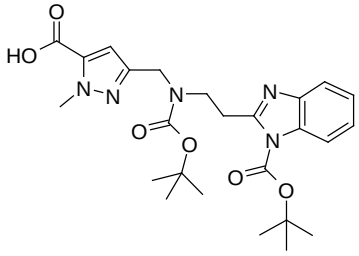
2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(298)** (263 mg, 0,73 mmol) en THF (5 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió $NaBH_4$ (al 60 % en aceite mineral, 60 mg, 1,5 mmol) y la

mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo **(297)** (90 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua, a continuación, se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de 0 - 80 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (126 mg, 66 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 - 4,06 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 18H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 528,2 $[M + H]^+$

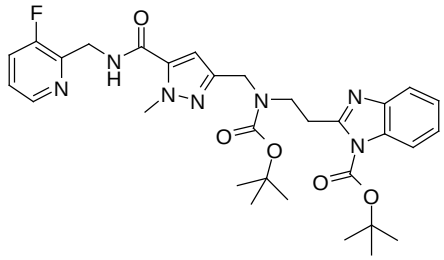
**Ácido 3-({[(terc-butoxi)carbonil](2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}etil)amino}metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (300)**



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({[5-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metil})amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(299)** (126 mg, 0,24 mmol) y LiOH (17 mg, 0,72 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) dio el compuesto del título (152 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 500,15 $[M + H]^+$

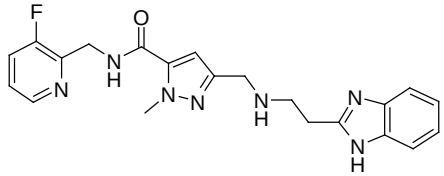
**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo (301)**



De una forma similar a la del procedimiento general 6, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]({[5-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]metil})amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(300)** (130 mg, 0,26 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (57 mg, 0,29 mmol), DIPEA (150 µl, 0,86 mmol) y HATU (119 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título en bruto (317 mg, un 30 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 608,2 $[M + H]^+$

**3-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}metil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 220)**



De una forma similar a la del procedimiento general 2, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil][(5-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}etil)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de terc-butilo **(301)** (30 %,

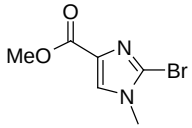
317 mg, 0,16 mmol) y HCl 12 M (0,63 ml) en MeOH (5 ml) a 60 ºC durante 15 min dio el compuesto del título (44 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,93 (m, 1H), 8,34 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 4H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 408,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 19 en lo que antecede:**

**2-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (302)**

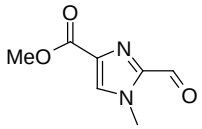



A una solución en agitación de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 46,38 mmol) en THF (100 ml) se añadió NBS (8,25 g, 46,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (80 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ sat. (100 ml) y una solución de ~ pH 12 de NaOH (50 ml). La solución de NaOH se extrajo usando 1 : 4 IPA : CHCl3 (5 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano dio el producto purificado que se disolvió en una solución de pH ~ 12 de NaOH (50 ml) y se extrajo usando DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,58 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,08 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 218,8, 220,75 $[M + H]^+$

**2-formil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (303)**

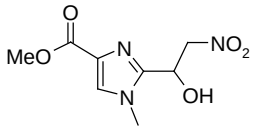


A una solución en agitación purgada con $N_2$ de 2-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo **(302)** (200 mg, 0,91 mmol) en THF (1 ml) a -40 ºC se añadió gota a gota iPrMgCl 2 M en THF (3,31 ml, 6,62 mmol). Después de 20 min, la reacción se enfrió a -78 ºC y se añadió gota a gota DMF (1,08 ml, 13,96 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después de 40 min, la reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ sat. (10 ml) que dio una emulsión espesa de color blanco. El producto se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con un gradiente de un 0 - 70 % de EtOAc / heptano dio el compuesto del título (128 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 9,74 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 168,9 $[M + H]^+$

**2-(1-hidroxi-2-nitroetil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (304)**



A una solución en agitación de 2-formil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato

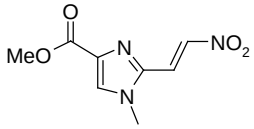
de metilo **(303)** (523 mg, 1,47 mmol), MeOH (12 ml) y nitrometano (78,9 µl, 1,47 mmol) seguido de la adición gota a gota de solución de NaOH 1 M (12 ml), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de la duración del experimento.

Después de 1 h, la solución se acidificó usando HCl 2 M a ~ pH 4 y se concentró para retirar el metanol. La capa acuosa se extrajo con 1 : 4 IPA / $CHCl_3$ (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con un gradiente de un 0 - 80 % de EtOAc / heptano para dar el producto final (165 mg, 36 %) como un aceite de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 7,94 (s, 1H), 6,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 13,3, 4,0 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 13,3, 9,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 229,9 $[M + H]^+$

**1-metil-2-[(E)-2-nitroetenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (305)**



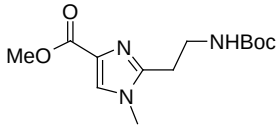

Una solución en agitación de 2-(1-hidroxi-2-nitroetil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo **(304)** (197 mg, 0,64 mmol) y anhídrido acético (3,5 ml) se calentó a 45 ºC. Después de 4 h, la reacción se concentró para dar un residuo de color amarillo que se repartió entre $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo usando EtOAc (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano para dar el producto requerido (97 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,19 (s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 211,9 $[M + H]^+$

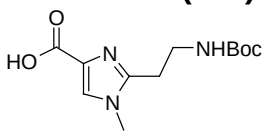
**2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (306)**




A una solución en agitación purgada con $N_2$ de 1-metil-2-[(E)-2-nitroetenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo **(305)** (110 mg, 0,44 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (386,5 mg, 1,77 mmol) y EtOH (5 ml) se añadió Pd / C (10 %) (47,1 mg, 0,04 mmol). La reacción se purgó (x 3) con $N_2$ seguido de $H_2$. Después de 48 h, la reacción se filtró a vacío a través de papel de fibra de vidrio usando metanol (20 ml) para lavar la torta de filtro y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 8 % de MeOH / DCM) para dar el producto purificado (75 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 284 $[M + H]^+$

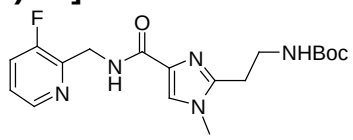
**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (307)**



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo **(306)** (0,5 g, 0,79 mmol) y LiOH (0,19 g, 7,94 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) dio el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (0,703 g, cuant.)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 270,05 $[M + H]^+$

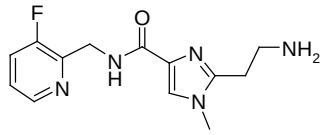
**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo (308)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico **(307)** (0,703 g, 0,79 mmol), HATU (0,604 g, 1,59 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,316 g, 1,58 mmol) y DIPEA (0,968 ml, 5,56 mmol) en THF (20 ml) y DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h, dio el compuesto del título (0,092 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 9 % de MeOH / DCM)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,15 $[M + H]^+$

**2-(2-Aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (309)**

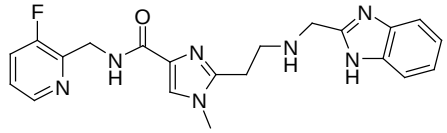



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de terc-

butilo **(308)** (94 mg, 0,25 mmol) y HCl 12 M (0,415 ml, 4,98 mmol) en MeOH (4 ml) a 40 ºC durante 2 h dio el producto (9 mg, 13 %) en forma de un sólido de color pardo después de lavarse abundantemente a través de a la columna con $NH_3$ 7 M / MeOH (x 3).

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 278,05 $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 210)**



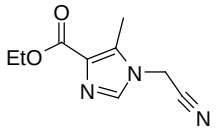
De una forma similar a la del procedimiento general 3, 2-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida **(309)** (9 mg, 0,032 mmol), $MgSO_4$ anhidro (150 mg), 1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (6,2 mg, 0,042 mmol) y DIPEA (11,3 µl, 0,065 mmol) en MeOH (2 ml) durante 72 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (1,8 mg, 0,049 mmol), dio el compuesto del título (4,1 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida con un gradiente de un 0 - 50 % de MeOH / DCM.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 408,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 20 en lo que antecede:**

**1-(cianometil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (310)**

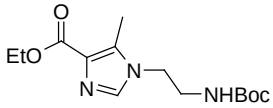


A una solución en agitación purgada con $N_2$ de NaH (al 60 % en aceite) (0,856 g, 21,41 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (3 g, 19,46 mmol) en DMF (25 ml) gota a gota. Después de 10 min, se añadió gota a gota bromoacetonitrilo (1,63 ml, 23,35 mmol) a la solución, dando una mezcla de color rojo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ sat. (40 ml). La solución se extrajo con EtOAc (6 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 15 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida con un gradiente de un 0 - 6 % de MeOH / DCM dio el compuesto del título (1,3 g, 35 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 7,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 194 $[M + H]^+$

**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-4-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (311)**



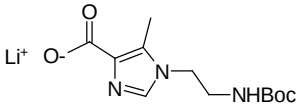
A una solución en agitación purgada con $N_2$ de 1-(cianometil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo **(310)** (0,72 g, 3,73 mmol), EtOH (20 ml), TEA (0,675 ml, 4,85 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,06 g, 4,85 mmol) a temperatura ambiente se añadió Pd / C (10 %) (0,397 g, 0,37 mmol). La

reacción se purgó con $N_2$ (x 3) seguido de $H_2$. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de papel de fibra de vidrio y la torta de filtro se lavó con $NH_3$ 7 M / MeOH (40 ml). El filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM dando el producto requerido (1,07 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 7,53 (s, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,19 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,37 - 1,32 (m, 9H), 1,28 - 1,23 (m, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 298,1 $[M + H]^+$

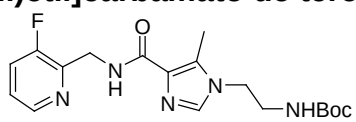
**1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de litio (312)**




A una solución en agitación de 1-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo **(311)** (1,07 g, 3,12 mmol), THF (35 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (0,224 g, 9,36 mmol), la reacción se calentó a 50 ºC. Después de 24 h, la reacción se concentró para dar la sal de litio del producto (0,670 g) en forma de un sólido de color amarillo.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 270,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1H-imidazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (313)**



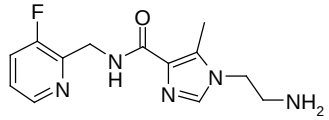

De una forma similar a la del procedimiento general 6, 1-(2-{[(terc-

butoxi)carbonil]amino}etil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de litio **(312)** (0,670 g, 2,488 mmol), THF (30 ml), DMF (10 ml) y DIPEA (1,733 ml, 9,952 mmol) a temperatura ambiente se añadió HATU (1,419 g, 3,732 mmol) y diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina (0,743 g, 3,732 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en $NaHCO_3$ sat. (100 ml) que se extrajo con EtOAc (6 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de sílice con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM para dar un aceite de color naranja, se purificó adicionalmente usando una cromatografía en columna de sílice de kp-NH con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc en heptano para dar el producto final (0,320 g, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz,) d [ppm] = 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 - 1,20 (m, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,05 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (314)**




2HCl

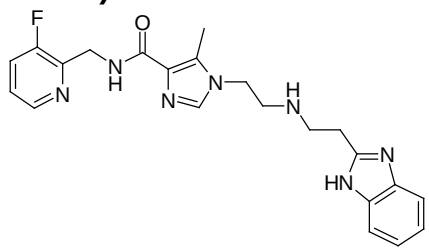
De una forma similar a la del procedimiento general 2, a una solución agitada de N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-5-metil-1H-imidazol-1-

il)etil]carbamato de terc-butilo **(313)** (0,320 g, 0,776 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl conc. (1,293 ml, 15,52 mmol), la reacción se calentó a 50 ºC. Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el producto requerido (0,294 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (Metanol-d4, 500 MHz): d [ppm] = 9,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 277,95 $[M + H]^+$

**1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 219)**




De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida **(314)** (0,294 g, 0,77 mmol), DBU (0,347 ml, 2,33 mmol) y *N*-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,332 g, 1,73 mmol) en MeCN (20 ml) seguido de cromatografía en columna de sílice (0 - 3 % de MeOH en DCM) seguido de reacción con AcOH (2 ml) y polvo de hierro (0,041 g), dio el compuesto del título (0,030 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

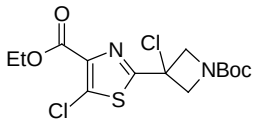
RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,09 (s a, 1H), 8,39 (d,

J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 422,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 21 en lo que antecede:**

**2-{1-[(Terc-butoxi)carbonil]-3-cloroazetidin-3-il}-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (321)**

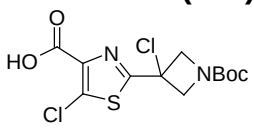



2-{1-[(Terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(161)** (1,15 g, 3,68 mmol) y hexacloroetano (0,83 g, 3 mmol) se disolvieron en THF (40 ml) y se enfriaron a -78 ºC. Se añadió gota a gota NaHMDS 2 M (1,75 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 ºC durante 30 min. Se añadió NaHMDS 2 M adicional (0,6 ml) y la mezcla de reacción y se dejó en agitación a -78 ºC durante 30 min más. La reacción se interrumpió con $NH_4Cl$ sat. (ac.), se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. Se identificaron dos componentes mayoritarios en la mezcla en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 2 - 15 % de EtOAc / heptano), dio el compuesto del título (456 mg, 32 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 4,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 402,9 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-cloroazetidin-3-il}-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico (322)**

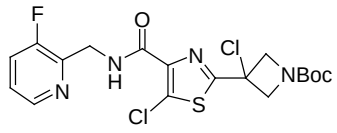



De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-cloroazetidin-3-il}-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(321)** (450 mg, 1,18 mmol) y LiOH (0,08 g, 4 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml), dio el compuesto del título en bruto (461 mg) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 4,76 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 378,85 $[M + Na]^+$

**3-Cloro-3-(5-cloro-4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (323)**



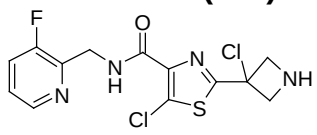

De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-3-cloroazetidin-3-il}-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico **(322)** (460 mg, 1,3 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (311 mg, 1,56 mmol), DIPEA (0,75 ml, 4 mmol) y HATU (0,59 g, 2 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título (479 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 10 - 50 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,34 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H),

8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 460,95 $[M + H]^+$

**5-Cloro-2-(3-cloroazetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (324)**



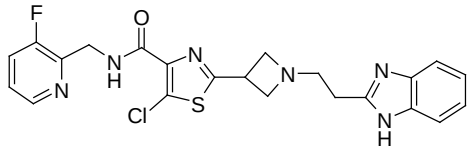

De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-cloro-3-(5-cloro-4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(323)** (479 mg, 1,04 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml), dio el compuesto del título (375 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco a continuación de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a continuación, eluyendo con amoniaco 7 N en MeOH.

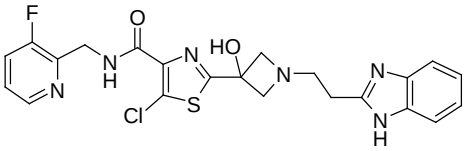
RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 9,05 - 8,96 (m, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 5,8, 1,6 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 360,8 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 209) y**

**2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-3-hidroxiazetidin-3-il}-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 211)**





De una forma similar a la del procedimiento general 8, 5-cloro-2-(3-cloroazetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(324)** (375 mg, 1,04 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (219 mg, 1,14 mmol) y DBU (0,17 ml, 1,14 mmol) en MeCN (20 ml) dio una mezcla en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,2 g) en AcOH (5 ml). La purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 209)** (60 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,14 (s, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 5,9, 2,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,60 (m, 2H), 3,89 (ddd, J = 13,1, 7,4, 5,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H). Una señal de $CH_2$ es ocultada por el pico de agua.

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 471,1 $[M + H]^+$

También se aisló un producto secundario por HPLC preparativa básica para dar 2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-3-hidroxiazetidin-3-il}-5-cloro-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 211)** (2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

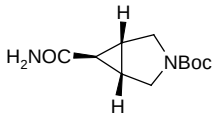
RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,16 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,70 (d,

J = 8,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 487,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 22 en lo que antecede:**

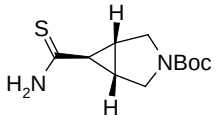
**(1R,5S,6S)-6-Carbamoil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (325)**




De una forma similar a la del procedimiento general 12, ácido (1R,5S,6S)-3-[(terc-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1 g, 4,4 mmol), TEA (1,04 ml, 0,01 moles), cloroformiato de isobutilo (0,86 ml, 0,01 moles) y $NH_3$ al 28 % acoso (1,33 ml, 0,07 moles) en THF (15 ml) dio el producto del título en bruto (1,20 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se usó directamente en la siguiente etapa.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 249,05 $[M + Na]^+$

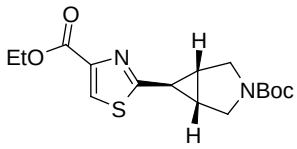
**(1R,5S,6S)-6-Carbamotioil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (326)**




De una forma similar a la del procedimiento general 11, (1R,5S,6S)-6-carbamoil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo **(325)** (1,2 g, 5,3 mmol) y reactivo de Lawesson (1,18 g, 2,9 mmol) en DCM (40 ml), dio el compuesto del título (939 mg, 73 %) en forma de una espuma de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 10 % de EtOAc / heptano.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 242,95 $[M + H]^+$

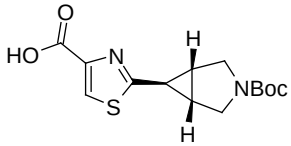
**(1R,5S,6R)-6-[4-(Etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (327)**




De una forma similar a la del procedimiento general 1, (1R,5S,6S)-6-carbamotioil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo **(326)** (939 mg, 3,87 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,53 ml, 4 mmol) y $CaCO_3$ (0,21 g, 2 mmol) en EtOH (20 ml) dio el compuesto del título (546 mg, 42 %) como un residuo incoloro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución isocrática de 30 % de EtOAc / heptano seguido de una segunda cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / heptano.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 339,1 $[M + H]^+$

**Ácido 2-[(1R,5S,6R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (328)**

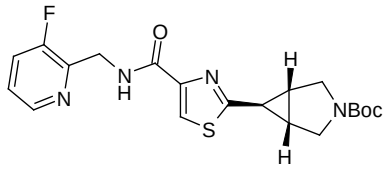



De una forma similar a la del procedimiento general 5, (1R,5S,6R)-6-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo **(327)** (546 mg, 1,61 mmol) y LiOH (0,12 g, 5 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) dio el compuesto del título en bruto (500 mg, 1,61 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin

purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 311,1 $[M + H]^+$

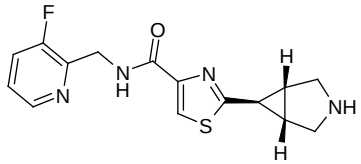
**(1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (329)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-[(1R,5S,6R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico **(328)** (500 mg, 1,61 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (352,7 mg, 1,77 mmol), DIPEA (0,93 ml, 5,31 mmol) y HATU (0,74 g, 1,93 mmol) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título (650 mg, 96 %) como una espuma incolora después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 419,1 $[M + H]^+$

**2-[(1R,5S,6S)-3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (330)**



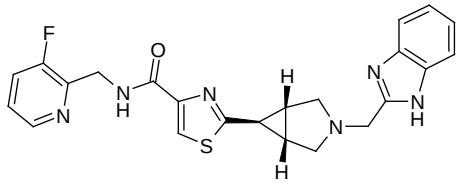

De una forma similar a la del procedimiento general 4, (1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo **(329)** (624 mg, 1,49 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) dio el compuesto del título (475 mg, 83 %) después de la purificación usando un cartucho SCX-2, aclarando con DCM y MeOH, a

continuación, elución con amoniaco 7 N en MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,78 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,03 - 2,00 (m, 2H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 319,05 $[M + H]^+$

**2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (331)**

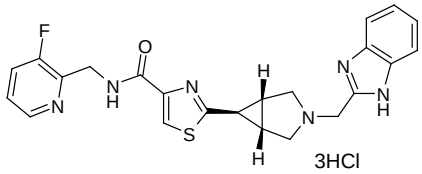


De una forma similar a la del procedimiento general 3, 2-[(1R,5S,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(330)** (200 mg, 0,63 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (110,17 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2 mmol) y $MgSO_4$ (300 mg) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (48 mg, 1,3 mmol), dio el compuesto del título (62 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la trituración del residuo en 1 : 1 DMSO / MeCN seguido de aclarando con MeOH.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 4,66 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,15 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,14 - 2,10 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 449,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 213)**

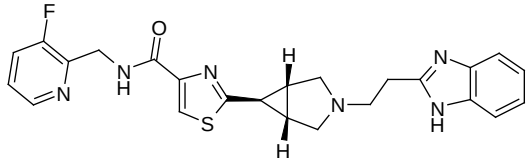



2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(331)** (20 mg, 0,44 mmol) se suspendió en MeOH (3 ml) y se trató con HCl 12 M (0,5 ml), dando lugar a una disolución. La mezcla se agitó durante 1 h, se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (25 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,11 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 449,1 $[M + H]^+$

**2-[(1R,5S,6S)-3-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 218)**




De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-[(1R,5S,6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-

carboxamida **(330)** (264 mg, 0,83 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (175 mg, 0,91 mmol) y DBU (0,14 ml, 0,91 mmol) en MeCN (15 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (180 mg, 3,2 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (4 mg, 1 %) como un residuo incoloro después de la purificación por cromatografía ultrarrápida secuencial (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM), HPLC preparativa básica y cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM).

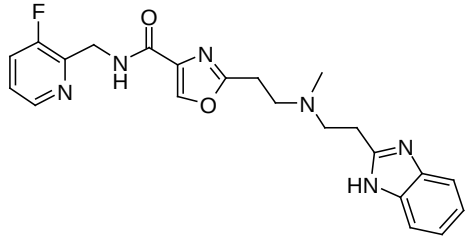
RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,7, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,15 (s, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 463,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 23**




**2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil](metil)amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 223)**




2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}etil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 127)**

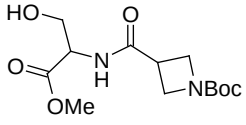
(59 mg, 0,14 mmol), TEA (60 µl, 0,43 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió MeI (8,9 µl, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se volvió a tratar con MeI (62,9 µl, 0,79 mmol) y TEA (80 µl, 0,58 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla se redujo vigorosamente a vacío para dar un aceite de color amarillo (200 mg) que se sometió a purificación por HPLC preparativa básica, seguido de cromatografía en columna de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) y cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM) para dar el compuesto del título (13 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 4,69 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,39 (s, 3H)

HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 423,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 25 en lo que antecede:**

**3-[(3-Hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (339)**



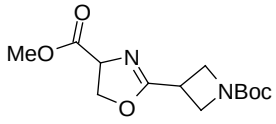

Una solución en agitación de clorhidrato de serinato de metilo (1 : 1) (2,3 g, 14,78 mmol) y TEA (2,27 ml, 16,26 mmol) en DCM (150 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidina-3-carboxílico (2,97 g, 14,78 mmol) seguido de la adición de DCC (3,36 g, 16,26 mmol) en porciones, la

reacción a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h la mezcla se concentró y se disolvió en EtOAc (~ 250 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 ºC durante 45 min. El precipitado a continuación se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando una elución en gradiente de un 100 % de TBME seguido de DCM / MeOH dio el compuesto del título (4,5 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 6,75 (d, 1H), 4,66 (dt, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 4H), 3,99 (dd, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (ddd, 1H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 246,95 $[M-{}^{t}Bu]^{+}$

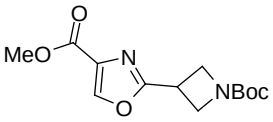
**2-{1-[(Terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (340)**




De una forma similar a la del procedimiento general 14, 3-[(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(339)** (4,5 g, 13,4 mmol) y DAST (2,3 ml, 17,42 mmol) en DCM (120 ml) dio el compuesto del título (3,3 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 4,78 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)

**2-{1-[(Terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (341)**

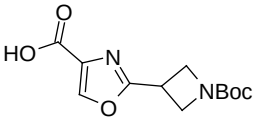



De una forma similar a la del procedimiento general 15, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(340)** (3,3 g, 10,45 mmol), DBU (2,21 ml, 14,77 mmol) y bromo(tricloro)metano (2,57 ml, 26,12 mmol) en DCM (25 ml) dio el compuesto del título (2,3 g, 70 %) como un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH en DCM.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,21 (s, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 4H), 3,96 - 3,89 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 305,00 $[M + Na]^+$

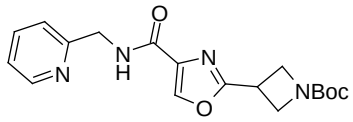
**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico (342)**




De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(341)** (2,3 g, 7,33 mmol) y LiOH (0,26 g, 0,01 moles) en THF (35 ml) y agua (8,5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h dio el compuesto del título (2,0 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 290,95 $[M + Na]^+$

**Ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico (343)**

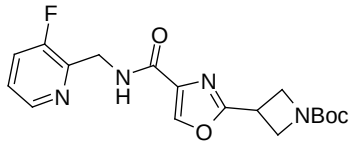


De una forma similar a la del procedimiento general 6, 3-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(342)** (1 g, 3,17 mmol), piridin-2-ilmetanamina (0,343 g, 3,17 mmol), TEA (0,42 ml, 3,17 mmol) y HATU (1,81 g, 4,75 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 48 h dio el compuesto del título (1,07 g, 32 %) en forma de un aceite de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 40 - 80 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 359,10 $[M + H]^+$

**3-(4-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (344)**

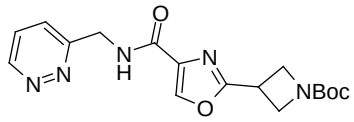


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico **(342)** (1,0 g, 3,48 mmol), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,83 g, 4,17 mmol), DIPEA (2,42 ml, 13,91 mmol) y HATU (1,59 g, 4,17 mmol) en THF (50 ml) y DMF (10 ml) dio el compuesto del título (1,56 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,68 - 8,54 (m, 2H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 377,15 $[M + H]^+$

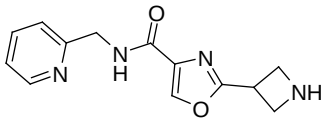
**3-{4-[(Piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (345)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico **(342)** (0,8 g, 2,98 mmol), 1-(piridazin-3-il)metanamina (0,42 g, 3,28 mmol, un 85 % de pureza), DIPEA (779 µl, 4,47 mmol) y HATU (1,36 g, 3,58 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (0,90 g, 84 %) como un residuo de color pardo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 0 - 20 % de MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 360,00 $[M + H]^+$

**2-(Azetidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (346)**

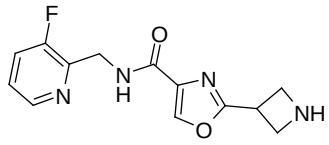



De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(343)** (1,07 g, 2,99 mmol) y HCl 12 M (2 ml) en MeOH (20 ml) a 50 ºC durante 30 min dio el compuesto del título (0,457 g, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación usando un cartucho SCX-2 (10 g),

aclarando con DCM y MeOH y, a continuación, eluyendo con $NH_3$ 7 N / MeOH. El eluyente básico a continuación se concentró para dar el compuesto del título en forma de la base libre.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 259,00 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (347)**

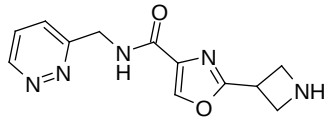


2HCl

De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-oxazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(344)** (1,56 g, 3,12 mmol) y HCl concentrado (5,2 ml, 62,51 mmol) en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente durante 16 h dio el compuesto del título (1,31 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 277,05 $[M + H]^+$

**2-(Azetidin-3-il)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (348)**



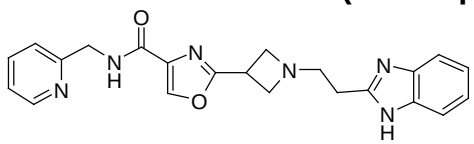
De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-{4-[(piridazin-3-ilmetil)carbamoil]-1,3-oxazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **(345)** (900 mg, 2,5 mmol) y TFA (10 ml, 130,6 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 40 min dio el compuesto del título (447 mg, 69 %) en forma de un sólido de color beige después de la purificación usando un cartucho SCX-2 (10 g), aclarando con DCM y MeOH y, a continuación, eluyendo con

$NH_3$ 7 N / MeOH. El eluyente básico a continuación se concentró para dar el compuesto del título en forma de la base libre.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 9,14 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 4H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 260,00 $[M + H]^+$

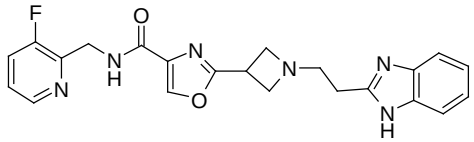
**2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 207)**



De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(346)** (457 mg, 1,769 mmol), *N*-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (408 mg, 2,123 mmol) y DBU (0,32 ml, 2,123 mmol) en MeCN (20 ml) dio el producto intermedio en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM). El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (134 mg) en AcOH (3 ml) para dar el compuesto del título (26 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H)
HPLCMS (Método G): [*m / z*]: 403,2 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 208)**

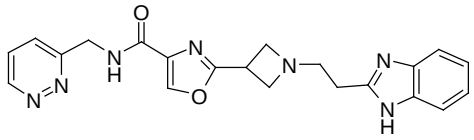


De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(347)** (0,657 g, 1,571 mmol), DBU (0,703 ml, 4,713 mmol) y *N*-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,332 g, 1,728 mmol) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente durante 4 h dio el producto intermedio en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 3 % de MeOH / DCM) para dar un aceite de color amarillo (0,778 g). Esto se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,191 g) en AcOH (4 ml) a 80 ºC durante 2 h para dar el compuesto del título (0,072 g, 15 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 3 % de MeOH / DCM) seguido de otra cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,88 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 421,1 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 244)**

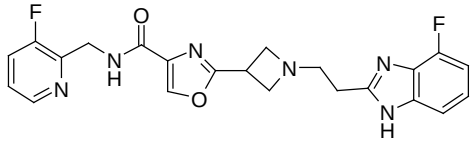


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(348)** (440 mg, 1,7 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (326 mg, 1,7 mmol) y DBU (279 µl, 1,87 mmol) en MeCN (20 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (302 mg, 5,41 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (82 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 9,12 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 404,2 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 239)**



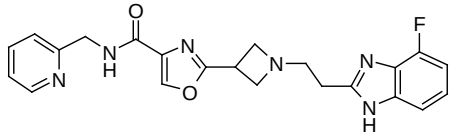
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) **(347)** (700 mg, 1,39 mmol), DBU (1,04 ml, 6,94 mmol) y N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (292 mg, 1,39 mmol) en MeCN (30 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo

de hierro (173 mg, 3,1 mmol) en AcOH (5 ml) para dar el compuesto del título (98 mg, 29 %) como un sólido de color rosa pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 8 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,38 (dt, J = 4,6, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 439,2 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 258)**



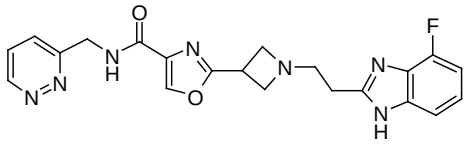
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(346)** (0,88 g, 3,21 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (0,80 g, 3,53 mmol) y DBU (580 µl, 3,86 mmol) en MeCN (30 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,57 g, 10,24 mmol) en AcOH (16 ml) para dar el compuesto del título (0,59 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 15 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,51 - 8,48 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H),

7,16 (td, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 10,8, 8,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 421,3 $[M + H]^+$

**2-{1-[2-(4-Fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]azetidin-3-il}-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 261)**

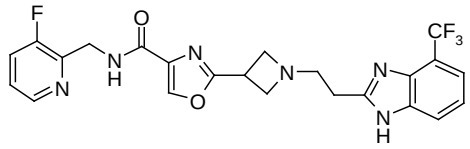


De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-(piridazin-3-ilmetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida **(348)** (417 mg, 1,61 mmol), N-(3-fluoro-2-nitrofenil)prop-2-enamida **(G)** (372 mg, 1,77 mmol) y DBU (264 µl, 1,77 mmol) en MeCN (50 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (261 mg, 4,67 mmol) en AcOH (10 ml) para dar el compuesto del título (268 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 9,12 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,89 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 422,2 $[M + H]^+$

**N-[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]-2-(1-{2-[7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]etil}azetidin-3-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 273)**



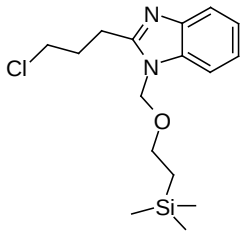
De una forma similar a la del procedimiento general 8, 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida **(347)** (393 mg, 1,42 mmol), N-[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]prop-2-enamida **(K8)** (474 mg, 1,42 mmol, un 78 % de pureza) y DBU (0,23 ml, 1,56 mmol) en MeCN (18 ml) dio un producto intermedio en bruto que se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (280 mg, 5,01 mmol) en AcOH (8 ml) para dar el compuesto del título (197 mg, 32 %) como una espuma de color pardo claro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 3,81 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (s, 4H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 489,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 26 en lo que antecede:**

**2-(3-Cloropropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol (349)**



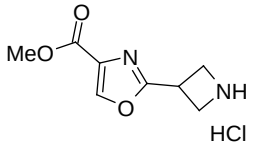
Se añadió [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (553 µl, 3,12 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-(3-cloropropil)-1H-1,3-benzodiazol (555 mg, 2,4

mmol) y DIPEA (962 µl, 5,52 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$) y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de EtOAc / heptano) dio el compuesto del título (571 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 - 2,44 (m, 2H), 0,96 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 325,50 $[M + H]^+$

**Clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (350)**



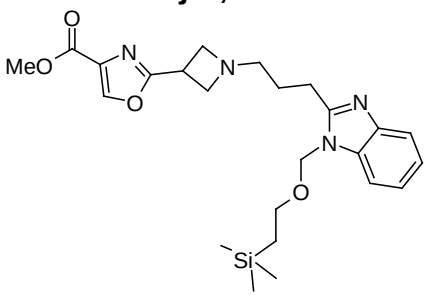

De una forma similar a la del procedimiento general 4, 2-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(341)** (634 mg, 2,25 mmol) y HCl 12 M (0,89 ml) en MeOH (20 ml) a 60 ºC dio el compuesto del título (201 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco después de la trituración en DCM / $Et_2O$.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,91 (s, 1H), 4,36 - 4,15 (m, 5H), 3,83 (s, 3H)

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 183,20 $[M + H]^+$

**2-{1-[3-(1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]**

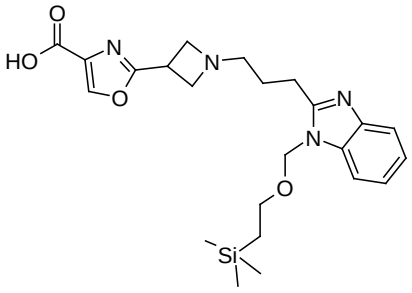
**azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (351)**



Una suspensión de clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **(350)** (300 mg, 1,37 mmol), 2-(3-cloropropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol **(349)** (758 mg, 2,33 mmol), DIPEA (837 µl, 4,8 mmol) y KI (228 mg, 1,37 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 d. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 40 - 100 % de EtOAc / heptano seguido de 2 - 40 % de MeOH / EtOAc) dio el compuesto del título (329 mg, 46 %, un 91 % de pureza) como un residuo de color amarillo.

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 471,15 $[M + H]^+$

**Ácido 2-{1-[3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil] azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico (352)**

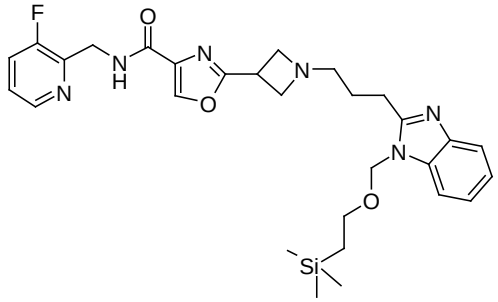


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-{1-[3-(1-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato **(351)** (329 mg, 0,7 mmol) y LiOH (50 mg, 2,1 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) dio el compuesto del título (363 mg, 91 %, un 80 % de pureza) como un residuo de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 457,10 $[M + H]^+$

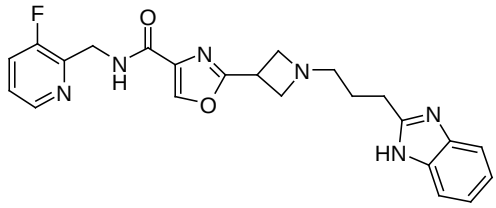
**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-{1-[3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxamida (353)**




De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{1-[3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxílico **(352)** (363 mg, 0,64 mmol, un 80 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (152 mg, 0,76 mmol), DIPEA (388 µl, 2,23 mmol) y HATU (290 mg, 0,76 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (302 mg, 84 %) como un residuo amarillo pálido después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM).

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 565,15 $[M + H]^+$

**2-{1-[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)propil]azetidin-3-il}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 233)**



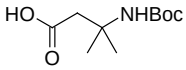
Se añadió TFA (4 ml, 52,23 mmol) a una solución de N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-{1-[3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)propil]azetidin-3-il}-1,3-oxazol-4-carboxamida **(353)** (300 mg, 0,53 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua basificada mediante la adición de NaOH 2 M (ac.). La mezcla a continuación se extrajo con 4 : 1 $CHCl_3$ / IPA (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g). El cartucho se aclaró con DCM, seguido de MeOH, y eluyendo con $NH_3$ 7 N / MeOH. El eluyente básico se evaporó a vacío. La purificación del residuo por HPLC preparativa básica dio el compuesto del título (75 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (dt, *J* = 4,6, 1,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,41 (dt, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 4,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 435,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 28 en lo que antecede:**

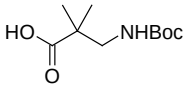
**Ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-3-metilbutanoico (360)**



Se añadió KOH 1 M (15,19 ml) a una mezcla de ácido 3-amino-3-metilbutanoico (1,78 g, 15,19 mmol) y $Boc_2O$ (3,48 g, 15,95 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El disolvente se concentró y se diluyó con agua (60 ml). Se añadió LiOH 1 M hasta pH 13. La fase acuosa se extrajo con $Et_2O$ (3 x 30 ml), a continuación, el pH se ajustó a 3 usando HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (4 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (2,13 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se usará en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,07 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 6H)

**Ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2,2-dimetilpropanoico (361)**

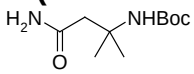


Se añadió KOH 1 M (52,08 ml, 52,08 mmol) a una mezcla de clorhidrato de ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico (4 g, 26,04 mmol) y $Boc_2O$ (5,97 g, 27,34 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se concentró y se diluyó con agua (50 ml). Se añadió LiOH 1 M hasta pH 13. La fase acuosa se extrajo con $Et_2O$ (3 x 50 ml), a continuación, el pH se ajustó a 3 usando HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (5,38 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se usará en la

siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,01 (s, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 1,45 (d, 9H), 1,23 (s, 6H)

**N-(1-Carbamoil-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (362)**

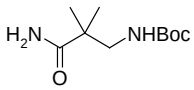


Se añadió TEA (2,82 ml, 20,27 mmol) a una solución enfriada con hielo (0 ºC) de ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-3-metilbutanoico **(360)** (2,59 g, 11,92 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min antes de la adición de carbonocloridato de 2-metilpropilo (2,78 ml, 17,88 mmol) gota a gota a 0 ºC. La reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de 35 % de $NH_3$ (solución acuosa) (3,09 ml, 66,76 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo pálido (4,11 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH-DCM), dio el compuesto del título (1,7 g, 55 %, un 84 % de pureza) en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,85 (s a, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 2,64 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 238,95 $[M + Na]^+$

**N-(2-Carbamoil-2,2-dimetiletil)carbamato de terc-butilo (363)**



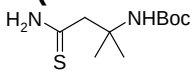
Se añadió TEA (5,73 ml, 41,08 mmol) a una solución enfriada con hielo

(0 ºC) de ácido 3-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2,2-dimetilpropanoico **(361)** (5,25 g, 24,16 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó durante 20 min, antes de la adición de carbonocloridato de 2-metilpropilo (4,7 ml, 36,3 mmol) gota a gota a 0 ºC. La reacción se agitó durante 1 h antes de la adición gota a gota de 35 % de $NH_3$ (solución acuosa) (7,48 ml, 135,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. Se añadió $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un semisólido de color blanquecino (6,61 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM), dio el compuesto del título (3,7 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz): d [ppm] = 5,95 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,25 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 239,10 $[M + Na]^+$

**N-(1-Carbamotioil-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (364)**



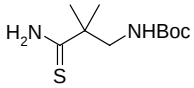

De una forma similar a la del procedimiento general 11, reactivo de Lawesson (1,65 g, 4,08 mmol) y N-(1-carbamoil-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo **(362)** (1,7 g, 6,6 mmol, un 84 % de pureza) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 19 h, dio el compuesto del título (0,914 g, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de EtOAc / Heptano) que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38

(s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 232,95 $[M + H]^+$

**N-(2-Carbamotioil-2,2-dimetiletil)carbamato de terc-butilo (365)**

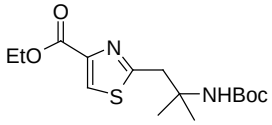


De una forma similar a la del procedimiento general 11, reactivo de Lawesson (3,29 g, 8,14 mmol) y N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)carbamato de terc-butilo **(363)** (3,2 g, 14,8 mmol) en DCM (65 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, dio el compuesto del título (1,67 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 50 % de EtOAc-Heptano).

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 3,35 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 254,95 $[M + Na]^+$

**2-(2-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (366)**



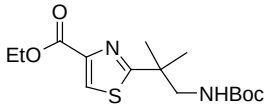
De una forma similar a la del procedimiento general 1, N-(1-carbamotioil-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo **(364)** (0,91 g, 3,93 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,64 ml, 4,33 mmol) y $CaCO_3$ (0,22 g, 2,16 mmol) en EtOH (10 ml), dio el compuesto del título (0,285 g, 19 %) en forma de un aceite de color naranja después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,42 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,2

Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 329,00 $[M + H]^+$

**2-(1-{[(Terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (367)**



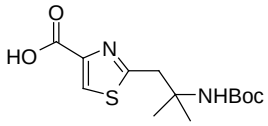

De una forma similar a la del procedimiento general 1, N-(2-carbamotioil-2,2-dimetiletil)carbamato de terc-butilo **(365)** (1,67 g, 7,9 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (1,2 ml, 7,9 mmol) y $CaCO_3$ (0,4 g, 3,95 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se trató adicionalmente con $MgSO_4$ (0,8 g) y $CaCO_3$ (0,4 g, 3,95 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 7 h. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó para dar un residuo que se repartió recogido en EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (7 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo (2,61 g). El aceite se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió TEA (2,9 ml, 20,58 mmol) seguido de la adición gota a gota de dicarbonato de di-terc-butilo (3,74 g, 17,15 mmol) en DCM (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color pardo (4,82 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 0 - 50 % de EtOAc-heptano), dio el compuesto del título (1,4 g, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,06 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H),

4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s a, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 329,00 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (368)**

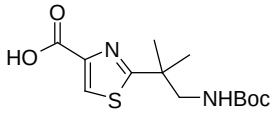


De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(366)** (0,285 g, 0,867 mmol, un 85 % de pureza) y LiOH (88 mg, 3,67 mmol) en THF (4 ml) y $H_2O$ (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 h, dio el compuesto del título (0,215 g, 66 %, un 68 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,35 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,00 $[M + H]^+$

**Ácido 2-(1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (369)**



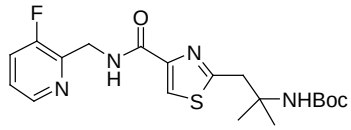
De una forma similar a la del procedimiento general 5, 2-(1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo **(367)** (1,4 g, 4,12 mmol) y LiOH (0,49 g, 20,6 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 h, dio el compuesto del título (1,5 g, 98 %, un 83 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después

de un periodo de reposo. Para usarse sin purificación.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,32 (s, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 3,18 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 301,05 $[M + H]^+$

**N-[1-(4-{[(3-Fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (370)**

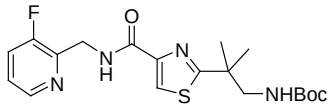



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(368)** (0,28 g, 0,63 mmol, un 68 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,20 g, 1,01 mmol), HATU (0,4 g, 1,04 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,29 mmol) en DMF (6 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (0,33 g, 84 %, un 72 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo oscuro después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano). Para usarse sin purificación adicional.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 409,05 $[M + H]^+$

**N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpropil] carbamato de terc-butilo (371)**

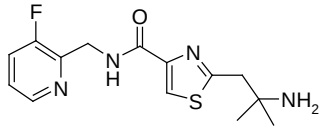


De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-(1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico **(369)** (0,64 g, 1,73 mmol, un 83 % de pureza), diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)** (0,41 g, 2,08 mmol), HATU (0,79 g, 2,08 mmol) y DIPEA (0,99 ml, 5,71 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante 17 h, dio el compuesto del título (1,78 g, un 90 % de pureza) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 100 % de EtOAc / heptano) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN de 1H (DMSO-d6, 250 MHz): d [ppm] = 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 1H), 6,97 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,8, 1,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 409,45 $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (372)**



2HCl

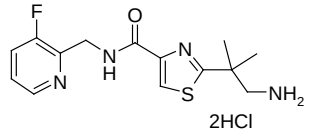
De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[1-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo **(370)** (0,33 g, 0,58 mmol, un 72 % de pureza) y HCl 12 M (0,73 ml, 8,78 mmol) en MeOH (5 ml) a 50 ºC durante 2 h, dio el compuesto del título

(0,26 g, 90 %, un 76 % de pureza) como un residuo de color beige que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 8,53 (dd, J = 5,3, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 4,91 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,46 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 308,95 como la base libre $[M + H]^+$

**Diclorhidrato de 2-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il) metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (373)**

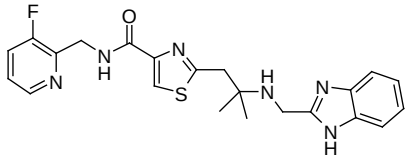



De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-[2-(4-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpropil]carbamato de terc-butilo **(371)** (1,78 g, 3,93 mmol, un 90 % de pureza) y HCl 12 M (6,61 ml, 79,3 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente durante 70 h, dio el compuesto del título (1,54 g, 98 %) como una espuma de color pardo. Para usarse sin purificación.

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 4,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,58 (s, 6H)

HPLCMS (Método A): [*m / z*]: 309,00 como la base libre $[M + H]^+$

**2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]-2-metilpropil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 231)**

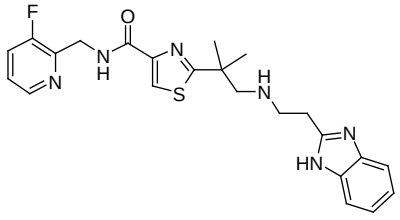


De una forma similar a la del procedimiento general 3, diclorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(372)** (0,26 g, 0,52 mmol, un 77 % de pureza) 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehído (0,106 g, 0,73 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,09 mmol) en MeOH (5 ml) a 50 ºC durante 3,5 h, seguido de la adición de $NaBH_4$ (35 mg, 0,93 mmol) a 0 ºC, dio el compuesto del título (0,054 g, 24 %) en forma de un sólido de color crema después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 6 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 20 % de MeOH / DCM).

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,14 - 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 4,70 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,25 (s, 6H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 439,1 $[M + H]^+$

**2-(1-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]amino}-2-metilpropan-2-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 242)**



De una forma similar a la del procedimiento general 8, diclorhidrato de 2-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-

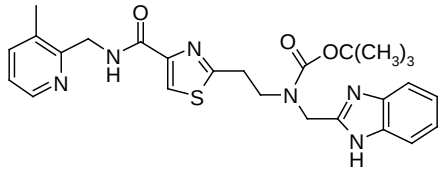
carboxamida **(373)** (1,54 g, 3,85 mmol), N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (0,81 g, 4,24 mmol) y DBU (1,73 ml, 11,56 mmol) en MeCN (35 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, dio una mezcla de productos de adición mono : bis-alquilados (3,7 : 1) (2,23 g) en forma de un aceite de color naranja. Esto se hizo reaccionar adicionalmente con polvo de hierro (0,86 g) en AcOH (10 ml) a 75 ºC durante 0,5 h para dar el compuesto del título (0,29 g, 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 40 % de MeOH / DCM) seguido de cromatografía en columna de kp-NH (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM) y HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,65 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,46 (s, 6H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 453,1 $[M + H]^+$

**Esquema General 1 en lo que antecede:**

**N-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-metilpiridin-2-il)metil] carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato (441)**



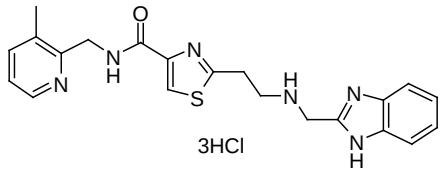
De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico **(8)** (2,75 g, 6,49 mmol), 1-(3-metilpiridin-2-il)metanamina (1,19 g, 9,74 mmol),

DIPEA (3,39 ml, 19,47 mmol) y HATU (4,94 g, 12,98 mmol) en DMF (50 ml) durante 16 h, dio el compuesto del título (1,7 g, 51 %) en forma de una espuma de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 20 - 100 % de EtOAc / heptano) seguido de destilación azeotrópica con heptano.

RMN de 1H (MeOD, 250 MHz): d [ppm] = 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 10H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 507,1 $[M + H]^+$

**Triclorhidrato de 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 55)**




De una forma similar a la del procedimiento general 2, N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-{[(3-metilpiridin-2-il)metil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de terc-butilo **(441)** (1,7 g, 3,36 mmol) y HCl 4 M / dioxano (8,4 ml) en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (1,09 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco después de la trituración a partir de $Et_2O$ (2 x 30 ml), DCM (2 x 20 ml) y $Et_2O$ (2 x 30 ml) seguido de la recristalización a partir de DCM / MeOH y Heptano.

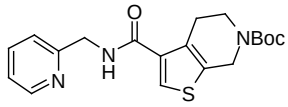
RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 10,29 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,41 (dt, J = 6,1, 3,3 Hz, 2H),

4,85 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (dt, J = 35,5, 7,0 Hz, 5H), 2,50 (s, 3H)

HPLCMS (Método C): [*m / z*]: 407,05 $[M + H]^+$

**Esquema General 41 en lo que antecede:**

**3-[(Piridin-2-ilmetil)carbamoil]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (449)**

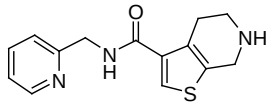



De una forma similar a la del procedimiento general 6, ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (220 mg, 0,77 mmol), 1-(piridin-2-il)metanamina (88 µl, 0,85 mmol), DIPEA (407 µl, 2,33 mmol) y HATU (443 mg, 1,17 mmol) en DCM (12 ml) a temperatura ambiente durante 1 h, dio el compuesto del título (466 mg) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 50 - 100 % de EtOAc / heptano).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): d [ppm] = 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H)

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 374,05 $[M + H]^+$

**N-(piridin-2-ilmetil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (450)**



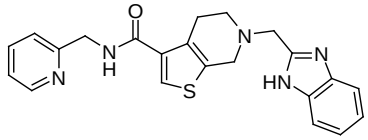

De una forma similar a la del procedimiento general 2, 3-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo

**(449)** (466 mg, 1,09 mmol) y TFA (940 µl) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, dio el compuesto del título (130 mg, 44 %) como un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,49 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

HPLCMS (Método E): [*m / z*]: 273,95 $[M + H]^+$

**6-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 48)**

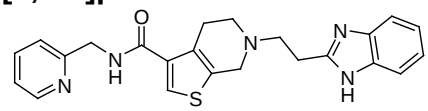


De una forma similar a la del procedimiento general 7, N-(piridin-2-ilmetil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida **(450)** (65 mg, 0,24 mmol), $K_2CO_3$ (49 mg, 0,36 mmol) y 2-(clorometil)-1H-benzoimidazol (44 mg, 0,26 mmol) en acetona (3 ml) a temperatura ambiente durante 72 h, dio el compuesto del título (25 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la purificación cromatografía en columna ultrarrápida (kp-NH, eluyendo con un gradiente de un 0 - 10 % de MeOH / DCM) seguido de HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,36 (s, 1H), 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método D): [*m / z*]: 404,2 $[M + H]^+$

**6-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-il)etil]-N-(piridin-2-ilmetil)-4H,5H,6H,7H-tieno [2,3-c]piridina-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 49)**



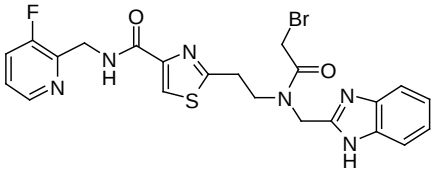
De una forma similar a la del procedimiento general 7, N-(piridin-2-ilmetil)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida **(450)** (65 mg, 0,24 mmol), $K_2CO_3$ (49 mg, 0,36 mmol) y 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (47 mg, 0,26 mmol) en acetona (3 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de la adición de DMF (5 ml), NaI (39 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,16 ml, 0,95 mmol) y 2-(2-cloroetil)-1H-benzoimidazol (94 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente durante 72 h, dio el compuesto del título (9 mg, 9 %) en forma de un sólido de color naranja después de la purificación mediante HPLC preparativa básica.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 418,2 $[M + H]^+$

**Esquema General 42 en lo que antecede:**

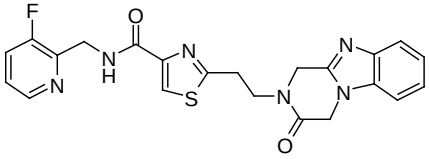
**2-{2-[N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-2-bromoacetamido]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (451)**



2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 40**) (150 mg, 0,37 mmol) y TEA (127 µl, 0,91 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml) y se añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (61 µl, 0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación, se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (ac.) (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y 4 : 1 de cloroformo / IPA (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na_2SO_4$) y se evaporaron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 5 % de MeOH / DCM) dio el compuesto del título (224 mg, un 82 % de pureza) como un residuo de color pardo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLCMS (Método M): [*m / z*]: 530,85 / 532,85 $[M + H]^+$

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(2-{12-oxo-1,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0$^{2,7}$]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-11-il}etil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 275)**



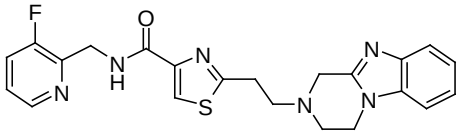
2-{2-[N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetil)-2-bromoacetamido]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(451)** (220 mg, 0,41 mmol, un 82 % de pureza) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió NaH (60 %, 50 mg, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado (ac.) (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y 4 : 1 de cloroformo / IPA (20 ml). Los extractos orgánicos

combinados se secaron ($Na_2SO_4$) y se evaporaron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa básica dio el compuesto del título (15 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): d [ppm] = 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 5,4, 3,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 451,2 $[M + H]^+$

**N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(2-{1,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0²,⁷]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-11-il}etil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 276)**

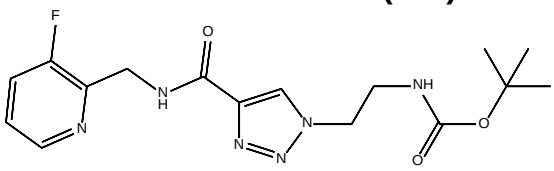


2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ilmetil)amino]etil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida **(el Compuesto de Ejemplo con n.º 40)** (150 mg, 0,37 mmol) y TEA (509 µl, 3,65 mmol) se combinaron en DMF (4 ml) y se añadió 1,2-dibromoetano (315 µl, 3,65 mmol). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 40 min, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (ac.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso (2 M, 50 ml), se secaron ($Na_2SO_4$) y se evaporaron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa básica seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de un 0 - 4 % de MeOH / DCM) dio el compuesto del título (45 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de 1H (MeOD, 500 MHz): d [ppm] = 8,37 (dt, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 4,80 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Método B): [*m / z*]: 437,1 $[M + H]^+$

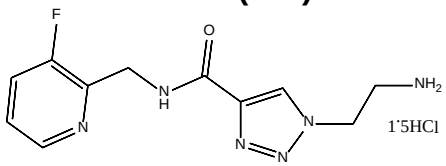
**(2-(4-(((3-Fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil) carbamato de terc-butilo (452)**




Ácido 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico **(disponible en el mercado)** (2,0 g, 7,8 mmol) en 50 ml de DCM se enfrió a -5 ºC y N-metilmorfolina (0,94 ml, 8,6 mmol) y cloroformiato de etilo se añadieron a la mezcla. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de 0 ºC y después de la adición la mezcla se agitó a 0 ºC durante una hora. Se añadieron una segunda porción de N-metilmorfolina (2,7 ml, 24,2 mmol) y diclorhidrato de (3-Fluoropiridin-2-il)metanamina **(A2)**. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. 50 ml de agua se añadieron a la reacción y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (2,1 g, 74 %).

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): d [ppm] = 8,82 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 9H)

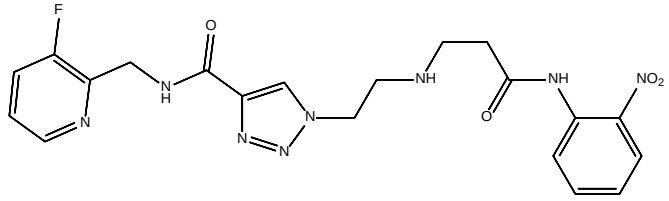
**Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (453)**




Se añadieron 16 ml de HCl conc. a una solución de (2-(4-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo **(452)** (2,00 g, 5,49 mmol) en 100 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,74 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): d [ppm] = 8,99 (t, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,71 (d, 2H), 3,37 (m, 2H)

**N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil) amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (454)**

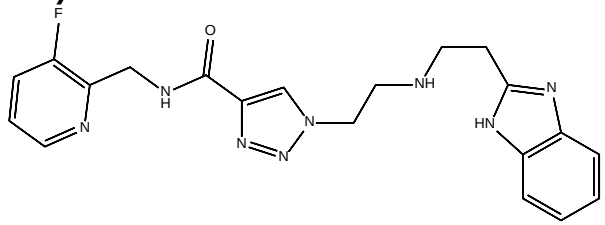



Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida **(453)** (4,46 g, 13,2 mmol) y DBU (10,1 g, 66,1 mmol) se suspendieron en 120 ml de acetonitrilo. N-(2-Nitrofenil)prop-2-enamida **(D)** (2,54 g, 13,2 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadió gota a gota a la mezcla de reacción dentro de un plazo de 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en 100 ml de DCM. Se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con DCM. Las

fases orgánicas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (2,1 g, 35 %).

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): d [ppm] = 10,55 (s, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,51 (m, 2H)

**1-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 277)**

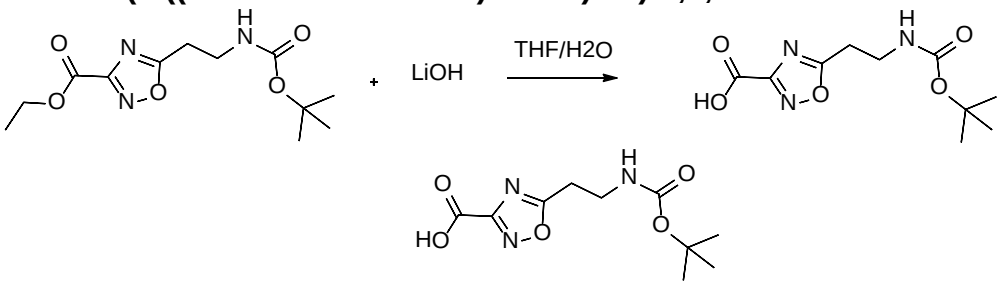



N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida **(454)** (900 mg, 1,97 mmol) y polvo de hierro (335 mg, 5,92 mmol) se suspendieron en 10 ml de ácido acético y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se trató con 60 ml de cloroformo / isopropanol (1 : 4). El pH se ajustó a 11 mediante la adición de NaOH 1 N y las fases se separaron. Después de la extracción de la fase acuosa con cloroformo las fases orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (430 mg, 53 %).

RMN de 1H (d4-metanol, 400 MHz): d [ppm] = 8,40 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,63 -

7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,18 - 12 (m, 2H), 4,78 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,10 - 3,0 (m, 4H)

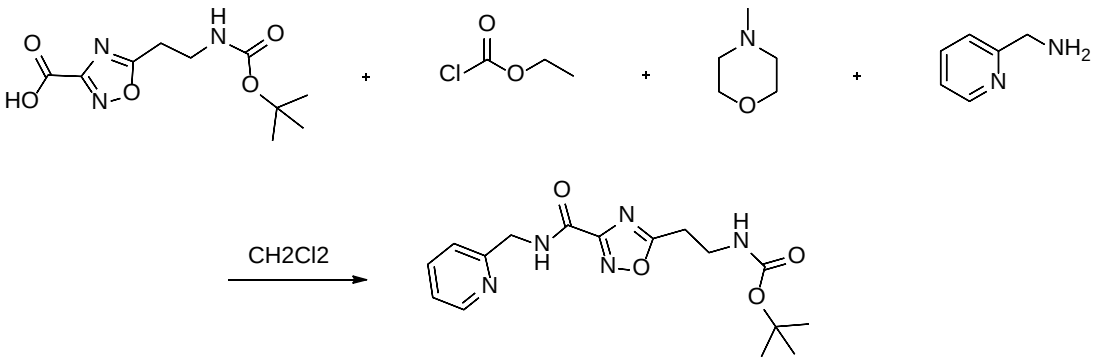
**Ácido 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico**

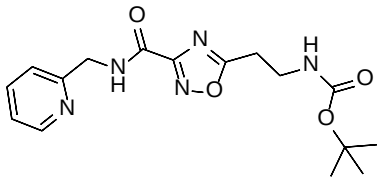



Ácido 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico

A un matraz de fondo redondo se añadió 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 14,06 mmol), THF (80 ml) y agua (20 ml) con agitación a temperatura ambiente. A continuación se añadió hidróxido de litio (1 g, 41,75 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción a continuación se acidificó a pH 2,8 (usando 32 % de HCl ac.), se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml), se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,95 g), que se usó sin purificación.

**(2-(3-((Piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo**



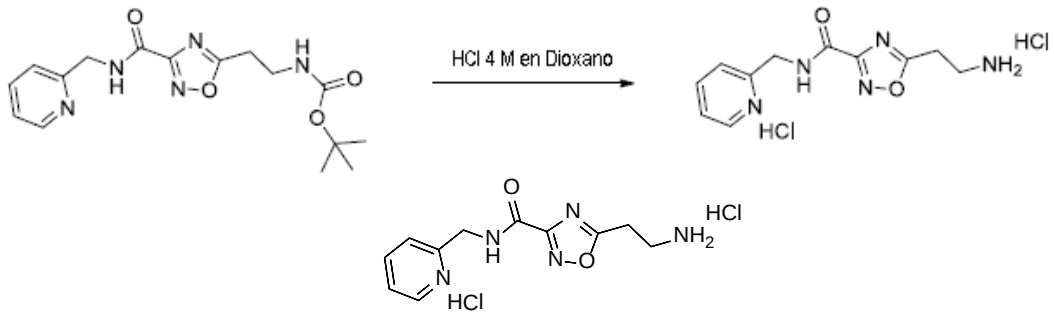


(2-(3-((Piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (2,95 g, 11,47 mmol) en 100 ml de diclorometano a 0 ºC se añadió 4-metilmorfolina (2,8 ml, 25,47 mmol) y etilcloroformiato (1 ml, 10,46 mmol). Después de 60 min en agitación a 0 ºC, se añadió 2-picolilamina (1,7 ml, 16,82) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a TA. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml), se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP Ultra de 100 g (eluyendo con un gradiente de un 0 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un aceite de color pardo pálido (2,29 g, 6,6 mmol, 58 %).

RMN de $^{1}$H (400 MHz, CDCl3): δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

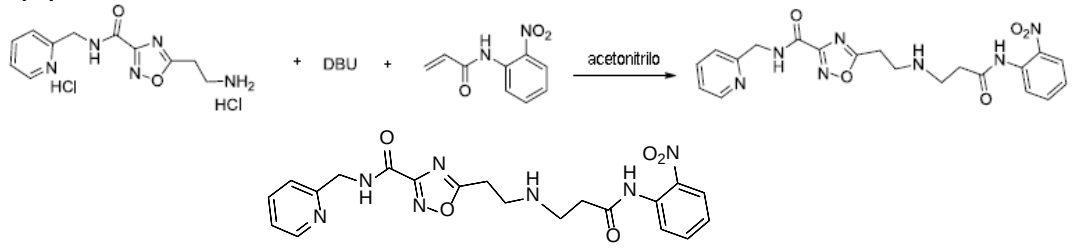
**Diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-(piridina-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**




Diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-(piridina-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

A una solución de (2-(3-((piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (2,41 g, 6,94 mmol) en dioxano (25 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas la mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,83 g), que se usó sin purificación.

**5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



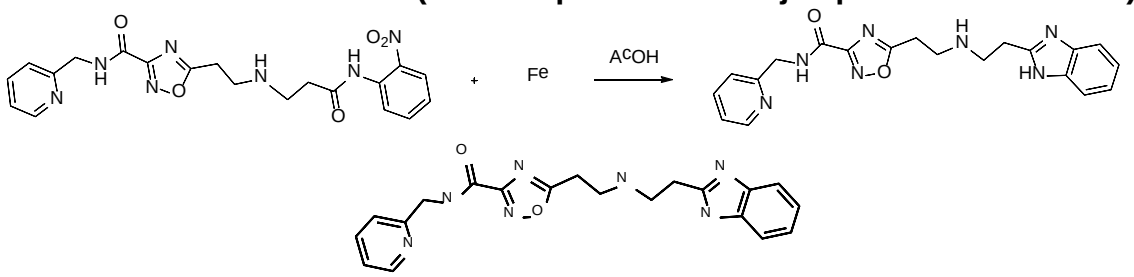

5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (3,48 g, 9,76 mmol) se suspendió en acetonitrilo (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (DBU) (7,1 ml, 47,48 mmol, 4,9 equiv.) seguido de N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida (1,9 g, 9,89). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se evaporó, se diluyó con 100 ml de diclorometano, se lavó con 50 ml de agua, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP Ultra de 100 g (se eluyó cada vez con un gradiente de un 0 a 25 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite de color pardo pálido (0,74 g, 1,7 mmol, 17 %).

RMN de $^1$H (400 MHz, CDCl3): δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,6

(m, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,4 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

**5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 278)**

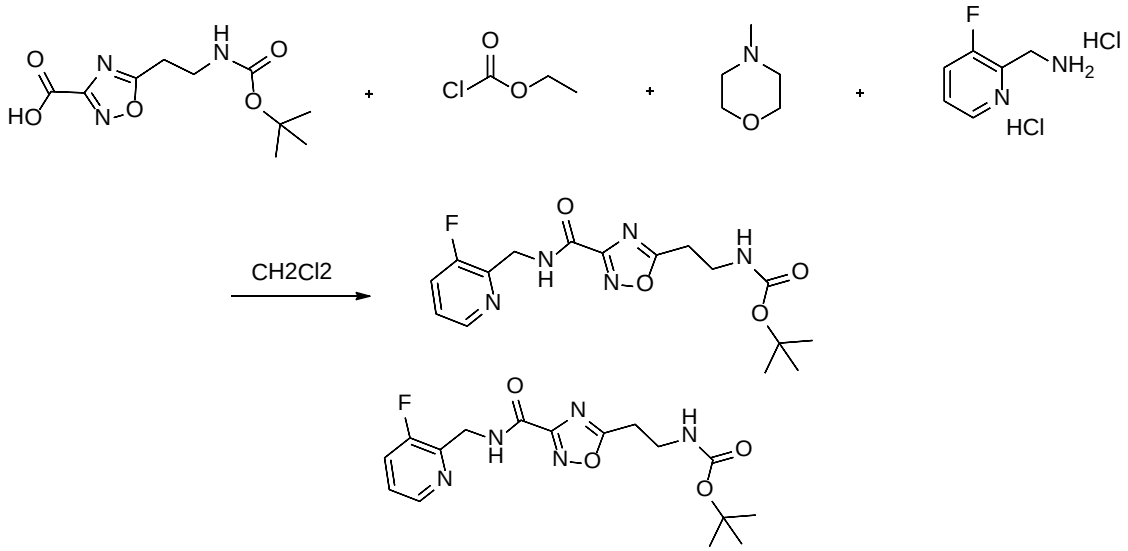



5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,74 g, 1,68 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió polvo de hierro (0,3 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se evaporó. Se añadió una mezcla de cloroformo : IPA (4 : 1, 40 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se basificó usando una solución de NaOH 6 M a pH 10 - 12, se filtró, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP KP-Sil de 50 g (eluyendo con un gradiente de un 0 a 25 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite de color pardo pálido (0,31 g, 0,8 mmol, 47 %).

RMN de $^1$H (400 MHz, MeOD): δ 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

**(2-(3-(((3-Fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) carbamato de terc-butilo**

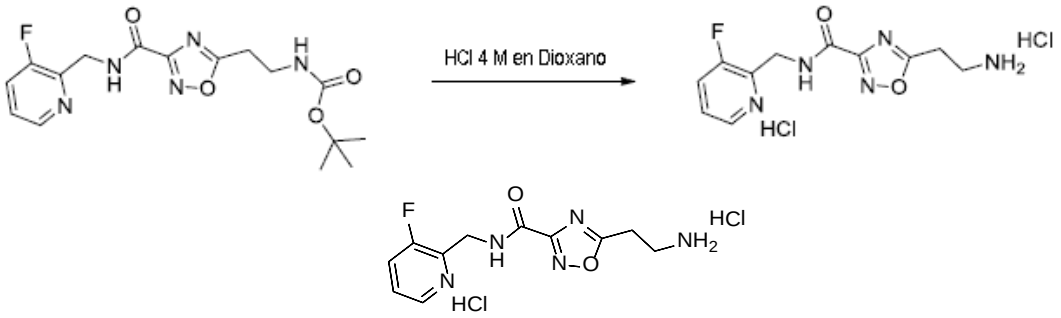



(2-(3-(((3-Fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (8,16 g, 31,72 mmol) en 400 ml de diclorometano a -5 ºC se añadió 4-metilmorfolina (20 ml, 182 mmol) y etilcloroformiato (2,7 ml, 28,24 mmol). Después de 60 min en agitación a -5 ºC, se añadió diclorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)metanamina (9,50, 47,73) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a TA. La mezcla de reacción se lavó con agua (400 ml), se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP Ultra de 100 g (eluyendo con un gradiente de un 0 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un aceite de color pardo pálido (4,15 g, 11,4 mmol, 36 %).

RMN de $^{1}$H (400 MHz, CDCl3): δ 8,3 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

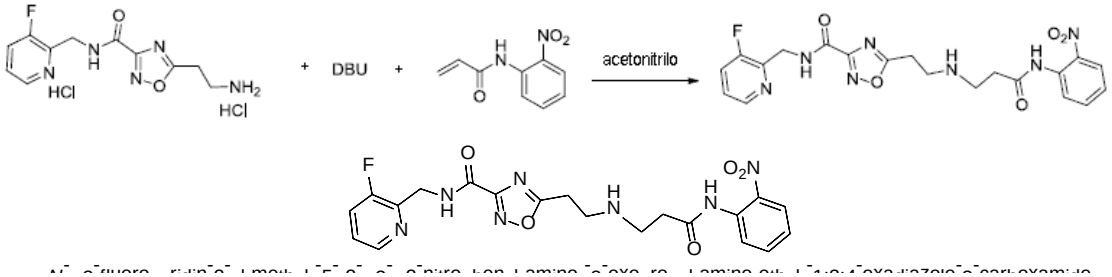
**Diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**




Diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

A una solución de (2-(3-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (4,23 g, 11,58 mmol) en dioxano (50 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (50 ml). Después de agitar a TA durante 3 horas la mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (3,78 g), que se usó sin purificación.

**N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil) amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



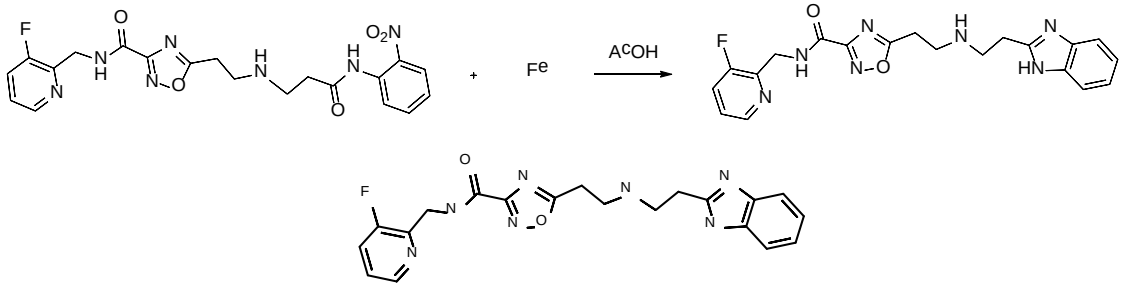

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino) etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, diclorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (3,72 g, 9,93 mmol) se suspendió en acetonitrilo (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclounde-7-eno (DBU) (7,42 ml, 49,65 mmol, 5 equiv.) seguido de N-(2-nitrofenil)prop-2-enamida (1,91 g, 9,93). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante una noche, a continuación se evaporó, se diluyó con 100 ml de diclorometano, se lavó con 50 ml de agua, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP KP-Sil de 100 g (eluyendo con un gradiente de un 0 a 25 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite de color pardo pálido (1,7 g, 3,7 mmol, 37 %).

RMN de $^1$H (400 MHz, MeOD): δ 8,3 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

**5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il) metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 279)**



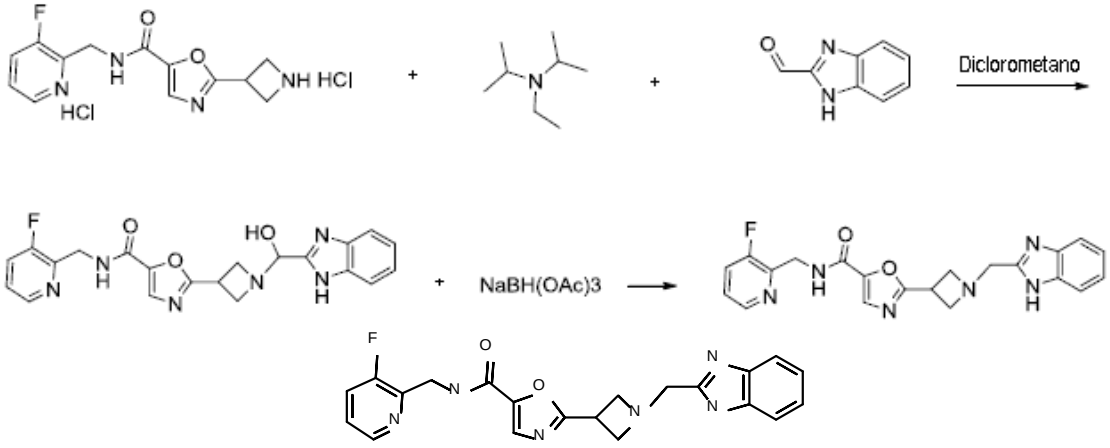

5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-(2-((3-((2-nitrofenil)amino)-3-oxopropil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (2,3 g, 5,03 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió polvo de hierro (1,4 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se añadió tolueno (200 ml) y la mezcla se evaporó. Se añadió una mezcla de cloroformo : IPA (4 : 1, 100 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se basificó usando una solución de NaOH 6 M a

pH 10 - 12, se filtró, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP KP-Sil de 100 g (eluyendo con un gradiente de un 0 a 25 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite de color pardo pálido (1,51 g, 3,7 mmol, 74 %).

RMN de $^1$H (400 MHz, MeOD): δ 8,2 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,4 (m, 2H).

**2-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)azetidin-3-il)-N-((3-fluoropiridin-2-il) metil)oxazol-5-carboxamida (el Compuesto de Ejemplo con n.º 280)**




2-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)azetidin-3-il)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil) oxazol-5-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (un compuesto de partida similar al de la preparación del Compuesto de Ejemplo con n.º 2 en lo que antecede) (4 g, 11,5 mmol) se diluyó en diclorometano (1600 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (20 ml, 115 mmol, 11 equiv.). La reacción se agitó durante 10 min a TA y, a continuación, se añadió 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído (2 g, 13,7 mmol, 1,3 equiv.). La reacción se agitó a TA durante 18 h y, a continuación, se añadió

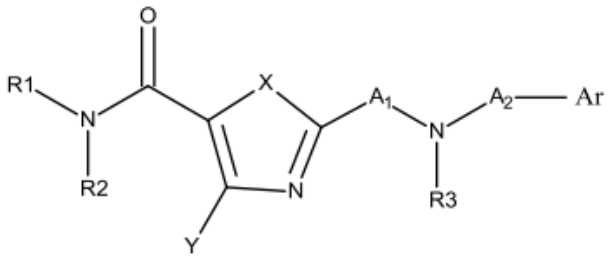
triacetoxiborohidruro de sodio (5 g, 23,6 mmol, 2,3 equiv.) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (1000 ml), se separó, se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando una columna SNAP Ultra de 100 g y, a continuación, una columna SNAP NH de 55 g (se eluyó cada vez con un gradiente de un 0 a 25 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite de color pardo pálido (1,34 g, 3,3 mmol, 29 %).

RMN de $^1$H (400 MHz, CDCl3): δ 7,99 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,6 (2H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H).

MS (ESI+): m/z 407 $[M + H]^+$.

Realizaciones adicionales de la invención:

1. Compuestos de acuerdo con la fórmula (I)




(I)

en donde

$R^1$ y $R^2$ son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido,
- heteroarilo opcionalmente sustituido, o
- $R^1$ y $R^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos,

forman un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales;

X es O o S;

Y es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno,

$A^1$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido;

$A^2$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido,
- un enlace directo, o
- un grupo sulfonilo;

$R^3$ es

- hidrógeno, o
- alquilo opcionalmente sustituido; o

$A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico alifático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo alifático de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

y

Ar es

- arilo opcionalmente sustituido,
- heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o
- heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, que puede estar condensado con un anillo que está formado por

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la realización 1, en donde

$R^1$ y $R^2$ son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en

- hidrógeno,

- alquilo opcionalmente sustituido, o

- $R^1$ y $R^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales;

X es O o S;

Y es hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$, tal como preferiblemente hidrógeno o metilo;

$A^1$ es alcanodiílo opcionalmente sustituido;

$A^2$ es

- alcanodiílo opcionalmente sustituido, o

- un enlace directo;

$R^3$ es

- hidrógeno, o

- alquilo $C_1$-$C_3$; o

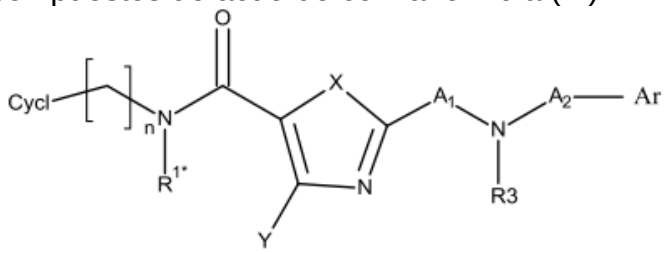
$A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico alifático de 4 miembros opcionalmente sustituido; o

$R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo alifático de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

Ar es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

3. Compuestos de acuerdo con la realización 1 o 2, en donde

al menos uno de $R^1$ y $R^2$ es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, que está sustituido con un grupo cíclico “Cycl”, que se designa como $R^{2*}$, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (III)



(III)

en donde

Cycl se selecciona de entre

- arilo opcionalmente sustituido, y

- heteroarilo opcionalmente sustituido,

n es un número entero de 1 a 3;

el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, se selecciona de entre

- hidrógeno, y

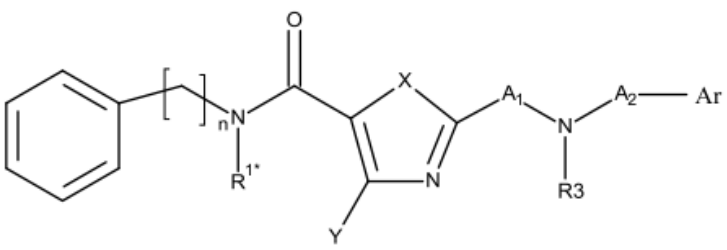
- alquilo opcionalmente sustituido, y

X, Y, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde los compuestos se definen mediante

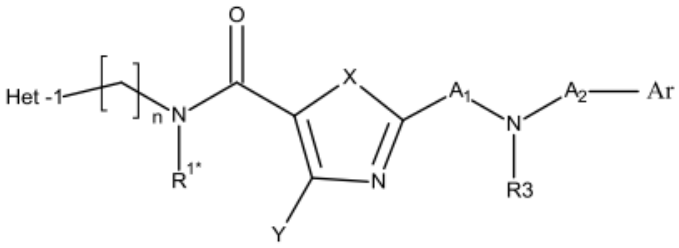
- la fórmula (IIIa)



(IIIa)

, o

- la fórmula (IIIb)




(IIIb)

con Het-1 siendo

- un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado, o

- un heterociclilo alifático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente un heterociclilo alifático de 6 miembros,

que contienen 1 o 2 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, preferiblemente N;

y en donde en cada caso, n es un número entero de 1 a 3;

el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, se selecciona de entre

- hidrógeno, y

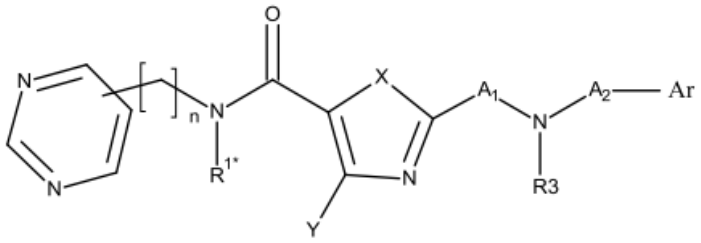
- alquilo opcionalmente sustituido; y

X, Y, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde los compuestos se definen mediante

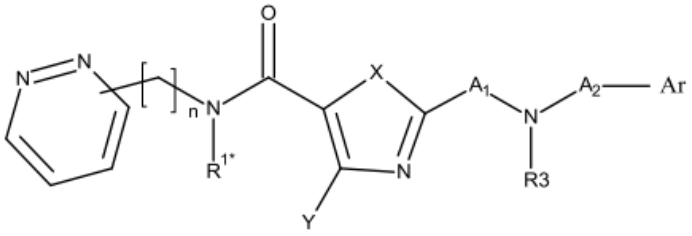
- la fórmula (IIIb-c)



(IIIb-c)

,

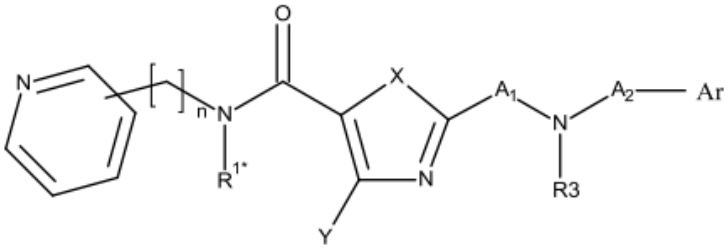
- la fórmula (IIIb-d)



(IIIb-d)

, y

- la fórmula (IIIb-e)



(IIIb-e)

;

en donde cada uno del anillo de pirimidinilo, de piridazinilo y de piridinilo puede portar de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes adicionales;

y en donde en cada caso, n es un número entero de 1 a 3;

el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, se selecciona de entre

- hidrógeno, y

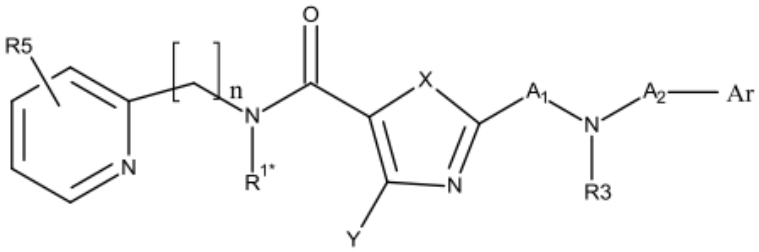
- alquilo opcionalmente sustituido; y

X, Y, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde los compuestos se definen mediante

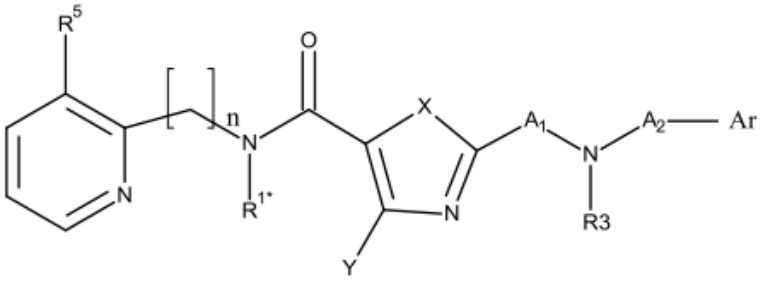
- la fórmula (IIIb-f)



(IIIb-f)

en donde $R^5$ indica de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes opcionales, que se seleccionan preferiblemente de entre alquilo $C_1$-$C_3$ y halógeno, tal como en particular compuestos de

- la fórmula (IIIb-g)



(IIIb-g)

en donde $R^5$ se selecciona preferiblemente de entre alquilo $C_1$-$C_3$ y halógeno, tal como preferiblemente F;

y en donde en cada caso, n es un número entero de 1 a 3;

el restante de $R^1$ o $R^2$, que se designa como $R^{1*}$, se selecciona de entre

- hidrógeno, y

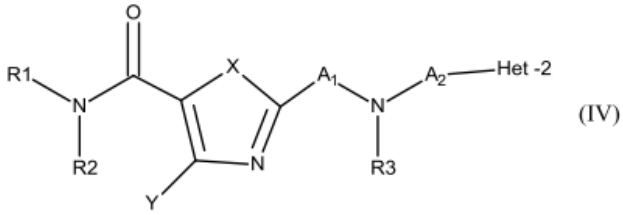
- alquilo opcionalmente sustituido; y

X, Y, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde

Ar es un heteroarilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido, formando compuestos de acuerdo con la fórmula (IV)




(IV)

',

con Het-2 siendo

- un heteroarilo monocíclico de 5 o de 6 miembros opcionalmente sustituido, o

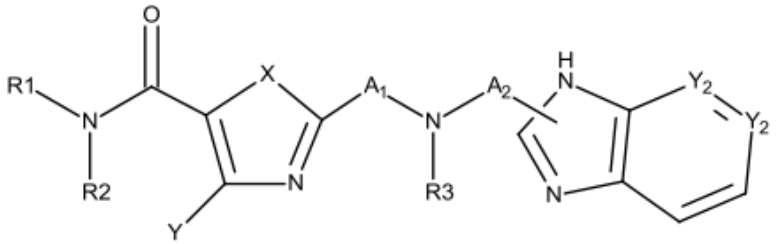
- un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, que puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos;

y en donde X, Y, $R^3$, $A^1$, $A^2$ y Ar tienen el significado tal como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se definen mediante

- la fórmula (IVc)



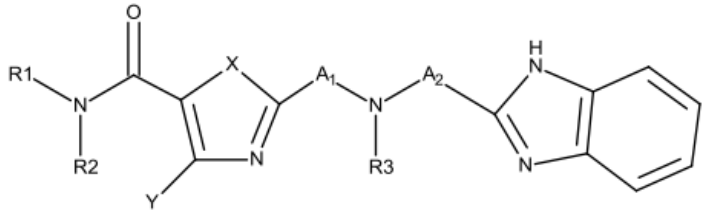

(IVc)

con

- ambos $Y^2$ siendo C o

- un $Y^2$ siendo N y un $Y^2$ siendo C,

tal como en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (IVd)




(IVd)

,

en donde en cada caso, el anillo de heteroarilo bicíclico de Het-2 puede portar de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes; y en donde el anillo de heteroarilo bicíclico de Het-2 de fórmula (IVc) o (IVd), puede estar condensado con un anillo que está formado por $R^3$ y $A^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, y

en donde en cada caso, $R^1$, $R^2$, X, Y, $R^3$, $A^1$ y $A^2$ tienen el significado tal como se define en las realizaciones anteriores;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde

$A^1$ y $A^2$ son alcanodiílo opcionalmente sustituido y son los mismos o diferentes y se seleccionan, de forma independiente, de entre

- metileno y

- etano-1,2-diílo, opcionalmente sustituidos, o en donde

- $A^1$ y $R^3$, junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos, forman un anillo monocíclico alifático de 4 miembros opcionalmente sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores para el uso como medicamento.

11. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores

para el uso como inhibidor de ferroportina.

12. Compuestos tal como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores para el uso en la inhibición del transporte de hierro mediado por ferroportina o para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que conducen a niveles de hierro aumentados, sobrecarga de hierro, enfermedades relacionadas con o provocadas por niveles de hierro aumentados o sobrecarga de hierro en tejido, enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz, enfermedades provocadas por niveles reducidos de hepcidina, o para limitar la cantidad de hierro disponible para microorganismos patógenos, tales como la bacteria Vibrio vulnificus, y de ese modo para el uso como terapia adyuvante para tratar infecciones.

13. Compuestos tal como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores para el uso de acuerdo con la realización 12 en donde las enfermedades relacionadas con o provocadas por niveles de hierro aumentados o sobrecarga de hierro comprenden talasemia (beta-talasemia), hemocromatosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, formación de radicales, especies de oxígeno reactivas (ROS) y estrés oxidativo, daño cardiaco, hepático y endocrino provocado por sobrecarga de hierro, e inflamación desencadenada por hierro en exceso; y en donde las enfermedades asociadas con eritropoyesis ineficaz comprenden síndromes mielodisplásicos (MDS, mielodisplasia), policitemia vera.

14. Un medicamento que contiene uno o más de los compuestos tal como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores, siendo el medicamento preferiblemente para el uso tal como se define en las

realizaciones 12 y 13, y que puede contener adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticos y/o sustancias auxiliares y/o disolventes y/o al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, en particular un compuesto para la profilaxis y el tratamiento de sobrecarga de hierro, talasemia, hemocromatosis, enfermedades neurodegenerativas (tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson) y los síntomas asociados, preferiblemente un compuesto quelante de hierro; y en donde el medicamento es preferiblemente para administración oral o parenteral.