

INHIBIDORES DEL EIF4E Y SUS USOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos y métodos útiles para la inhibición del factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos para usar dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

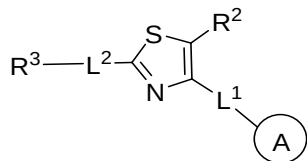
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) es una proteína de 24 kDa que juega un rol clave en la iniciación de la traducción de ARNm seleccionados. En el inicio de la traducción de ARNm, eIF4E se une al casquete de 7-metilguanosina en el extremo 5' de los ARNm, y forma un complejo (llamado eIF4F) con las proteínas, incluida la proteína de andamiaje eIF4G y la helicasa eIF4A. La formación del complejo 4F se requiere para la iniciación de la traducción dependiente del casquete, y por lo tanto la unión de eIF4E con sus pares cognados es un evento crítico en la traducción mediada por eIF4E.

[0003] Varios estudios han sugerido que el eIF4E desregulado es importante en algunos fenotipos de cáncer, y por lo tanto eIF4E es un potencial blanco en el campo de la oncología.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0004] Actualmente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de eIF4E. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada variable es como se define y describe en la presente.

[0005] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con eIF4E. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) tales como aquellos descritos en la presente.

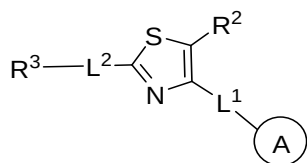
5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de ciertas formas de realización de la invención:

[0006] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticas, son útiles como inhibidores de eIF4E. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticas, pueden inhibir la actividad de eIF4E y así tratar ciertas enfermedades, tales como el cáncer.

[0007] Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son efectivos como inhibidores de eIF4E. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



15

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L¹ es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1–8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por –O–, –S–, –N(R)–, –C(O)– o –S(O)₂–;

R² es halógeno, R, –O–, –SR–, –C(O)R, –C(O)O–, –C(O)N(R)₂, –S(O)₂R, –S(O)₂OR o –S(O)₂N(R)₂;

L² es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1–8} opcionalmente

25

sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{Cy}-$;

R^3 es $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(=\text{NR})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{NR})-\text{N}(\text{R})_2$, o un anillo

heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

$-\text{Cy}-$ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R es hidrógeno, alifático $-\text{C}_{1-6}$ opcionalmente sustituido, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, o un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Compuestos y definiciones:

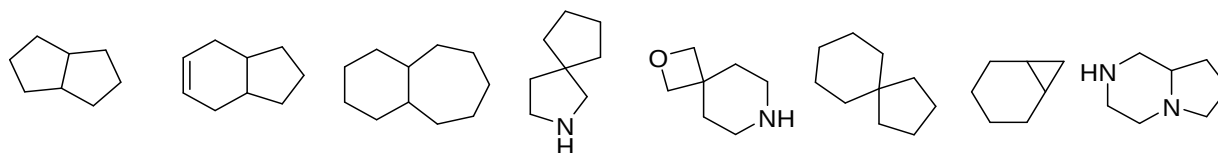
[0008] Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos generalmente en la presente, y se ilustran además por las clases, subclases y especies divulgadas aquí. Tal como se usan en la presente, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario. A los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan a la presente por referencia.

[0009] El término “alifático” o “grupo alifático”, tal como se usa en la presente, significa una cadena

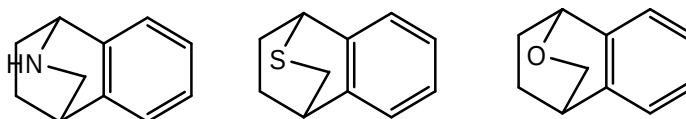
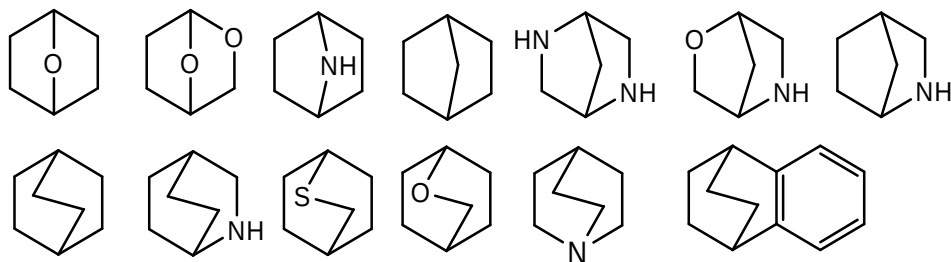
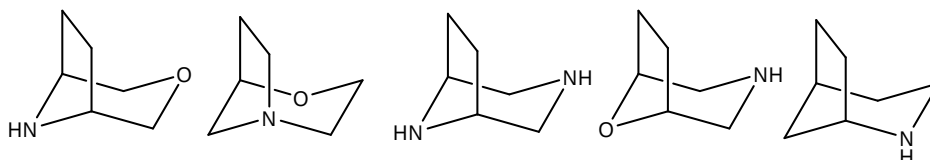
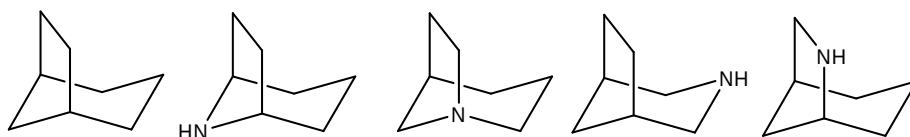
de hidrocarburo recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado aquí “carbociclo”, “cicloalifático” o “cicloalquilo”), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1–6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–4 átomos de carbono alifáticos. En incluso otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C_3 – C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque sin limitaciones, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo rectos o ramificados, sustituidos o insustituidos, e híbridos de ellos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0010] Tal como se usa en la presente, el término “anillo bicíclico” o “sistema anular bicíclico” se refiere a cualquier sistema anular bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o que tiene una o más unidades de insaturación, que tiene uno o más átomos en común entre ambos anillos del sistema anular. Así, el término incluye cualquier fusión anular permisible, tal como *orto*–fusión o espirocíclica. Tal como se usa en la presente, el término “heterobicíclico” es un subconjunto de “bicíclico” que requiere que uno o más heteroátomos estén presentes en uno o ambos anillos del biciclo. Dichos heteroátomos pueden estar presentes en uniones anulares y están opcionalmente sustituidos, y pueden seleccionarse de nitrógeno (incluidos N–óxidos), oxígeno, azufre (incluidas formas oxidadas tales como sulfonas y sulfonatos), fósforo (incluidas formas oxidadas tales como fosfatos), boro, etc. En algunas formas de realización, un grupo bicíclico tiene 7–12 miembros anulares y 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tal como se usa en la presente, el término “bicíclico puenteado” se refiere a cualquier sistema anular bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Tal como define IUPAC, un “puente” es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una “cabeza de puente” es cualquier átomo del esqueleto del sistema anular que está unido a tres o más átomos del esqueleto (excluyendo hidrógeno). En algunas formas de realización, un grupo bicíclico puenteado tiene 7–12 miembros anulares y 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno,

oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos puenteados son bien conocidos en el arte e incluyen aquellos grupos presentados a continuación, donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se presenta para los grupos alifáticos. En forma adicional o alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido. Los anillos bicíclicos ejemplares incluyen:



Los bicíclicos puenteados ejemplares incluyen:



[0011] El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado. Los grupos alquilo inferior ejemplares son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *ter*-butilo.

[0012] El término “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} recto o ramificado que está

sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0013] El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0014] El término “insaturado”, tal como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

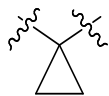
[0015] Tal como se usa en la presente, el término “cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆) saturada o insaturada, recta o ramificada” se refiere a cadenas bivalentes de alquilenilo, alquenileno y alquinileno que son rectas o ramificadas, como se define en la presente.

[0016] El término “alquilenilo” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena alquilenilo” es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena alquilenilo sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno están reemplazados por un sustituyente.

Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0017] El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el cual uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0018] Tal como se usa en la presente, el término “ciclopropilenilo” se refiere a un grupo ciclopropilo



bivalente de la siguiente estructura:

[0019] El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

[0020] El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros anulares, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros anulares. El término “arilo” se puede usar de manera indistinta con el término “anillo arilo”. En ciertas formas de realización de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático que incluye, aunque sin limitaciones, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término “arilo”, tal como se usa en la presente, un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo,

fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0021] Los términos “heteroarilo” y “heteroar–,” usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos anulares, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos anulares; que tienen 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de 1 a 5 heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitaciones, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, tal como se usan en la presente, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión es en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término “heteroarilo” se puede usar indistintamente con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, y cualquiera de estos términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

[0022] Tal como se usa en la presente, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de manera indistinta y se refieren a un resto monocíclico estable de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7–10 miembros que es saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente 1 a 4, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ^+NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

[0023] Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitaciones, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico” se usan indistintamente en la presente, y también

5 incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

10 [0024] Tal como se usa en la presente, el término “parcialmente insaturado” se refiere a un resto anular que incluye al menos un enlace doble o triple. El término “parcialmente insaturado” tiene por fin abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define aquí.

[0025] Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden contener restos

15 “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente

20 seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se ven sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas

25 formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente.

[0026] Cada sustituyente opcional en un carbono sustituible es un sustituyente monovalente independientemente seleccionado de halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)O^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(O^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)O^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)O^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$;

30

$-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{O}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}-$, $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{O}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{O}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ recto o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ recto o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$.

[0027] Cada R° es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-$ (anillo heteroarilo de 5–6 miembros), o un anillo de 5–6–miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R° , tomadas junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono– o bicíclico, que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido por un sustituyente divalente en un átomo de carbono saturado de R° seleccionado de $=\text{O}$ y $=\text{S}$; o cada R° está opcionalmente sustituido con un sustituyente monovalente independientemente seleccionado de halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{O}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{O}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ recto o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}^\bullet$ o $-\text{SSR}^\bullet$.

[0028] Cada $\text{R}^\bullet$ se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5–6–miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $\text{R}^\bullet$ está insustituido o, cuando está precedido por halo, está sustituido solo con uno o más halógenos; o en donde un sustituyente opcional en un carbono saturado es un sustituyente divalente independientemente seleccionado de $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{O}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, o un sustituyente divalente unido a carbonos sustituibles vecinos de un grupo “opcionalmente sustituido” es $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} o un anillo insustituido de 5–6–miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0029] Cuando R^* es alifático C_{1-6} , R^* está opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{O}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ o $-\text{NO}_2$, en donde cada $\text{R}^\bullet$

se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5–6–miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $R^\bullet$ está insustituido o, cuando está precedido por halo, está sustituido solo con uno o más halógenos.

- 5 [0030] Un sustituyente opcional en un nitrógeno sustituible es independientemente $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)O^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-Oph$ insustituido, o un anillo insustituido de 5–6–miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que
- 10 ocurren independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo insustituido de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono– o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cuando $R^\dagger$ es alifático C_{1-6} , $R^\dagger$ está opcionalmente sustituido con halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-O^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ se
- 15 selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $R^\bullet$ está insustituido o, cuando está precedido por halo, está sustituido solo con uno o dos halógenos.

- [0031] Tal como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a
- 20 aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin causar indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y demás, y son acordes con una relación riesgo–beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66,
- 25 1–19, incorporada a la presente por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como
- 30 ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos empleados en el arte tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato,

ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0032] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, según corresponda, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

[0033] A menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas aquí también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono ^{13}C – o ^{14}C –enriquecido, están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas formas de realización, un resto ojiva, R^1 , de un compuesto provisto comprende uno o más átomos de deuterio.

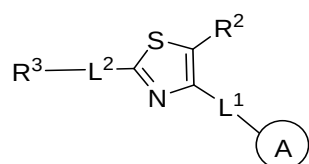
[0034] Tal como se usa en la presente, el término “inhibidor” se define como un compuesto que se une y/o inhibe eIF4E con afinidad medible. En ciertas formas de realización, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 100 μM , menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 22,5 μM , menos de aproximadamente 15 μM o menos de aproximadamente 7,5 μM .

[0035] Los términos “afinidad medible” e “inhibir en forma medible”, tal como se usan en la presente, significan un cambio medible en la actividad de eIF4E entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o una composición de este, y eIF4E, y una muestra equivalente que comprende eIF4E, en ausencia de dicho compuesto, o composición de este.

5

3. Descripción de formas de realización ejemplares:

[0036] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



(I),

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L¹ es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1–8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por –O–, –S–, –N(R)–, –C(O)– o –S(O)₂–;

R² es halógeno, R, –O–, –SR–, –C(O)R, –C(O)O–, –C(O)N(R)₂, –S(O)₂R, –S(O)₂OR o –S(O)₂N(R)₂;

20 L² es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1–8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por –O–, –S–, –N(R)–, –C(O)–, –S(O)₂– o –Cy–;

R³ es –CN, –C(O)R, –C(O)O–, –C(O)N(R)₂, –N(R)–C(O)–R, –N(R)–C(O)–O–, –S(O)₂–N(R)₂, –S(O)₂–N(R)–C(O)R, –C(O)–N(R)–S(O)₂R, –C(=NR)–N(R)₂, –N(R)–C(=NR)–N(R)₂, o un anillo

25 heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

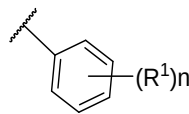
–Cy– es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, un anillo

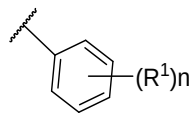
heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R es hidrógeno, alifático $-C_{1-6}$ opcionalmente sustituido, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, o un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0037] Tal como se definió en general más arriba, el Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

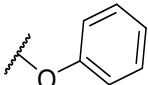
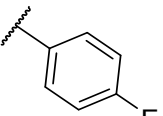
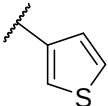
[0038] En algunas formas de realización, el Anillo A es fenilo opcionalmente sustituido.

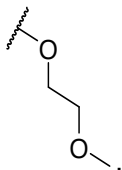
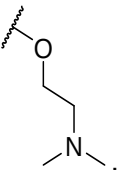
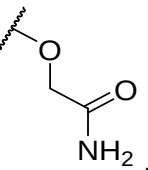
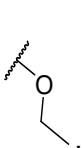
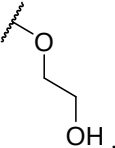


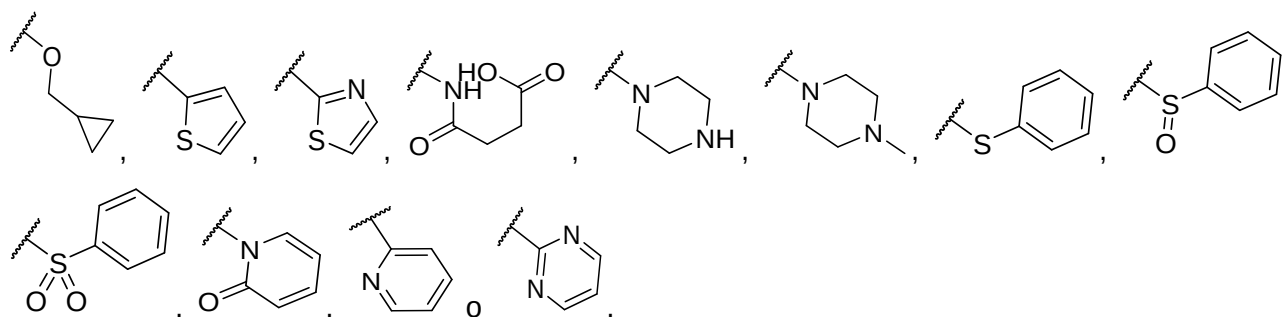
[0039] En algunas formas de realización, el Anillo A es , en donde cada R^1 es independientemente halógeno, R, $-N(R)_2$, $-O$, $-SR$, $-C(O)O$ o $-S(O)_2R$; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y cada R es independientemente como se describe en la presente.

[0040] En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es $-Cl$. En algunas formas de realización, R^1 es $-F$.

[0041] En algunas formas de realización, R^1 es R, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^1 es $-N(R)_2$, en donde cada R es independientemente como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^1 es $-O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^1 es $-SR$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^1 es $-C(O)O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^1 es $-S(O)_2R$, en donde R es como se describe en la presente.

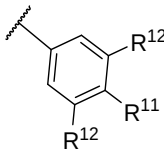
[0042] En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, , , $-\text{OH}$, $-\text{SCH}_3$, , .

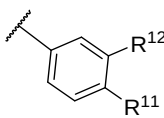
[0043] En algunas formas de realización, R^1 es , , , , ,



[0044] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

[0045] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4. En algunas formas de realización, n es 5.

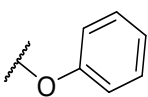
[0046] En algunas formas de realización, el Anillo A es , en donde cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente halógeno, R, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{O}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ o $-\text{S}(\text{O})_2$, en donde cada R es independientemente como se describe en la presente R.

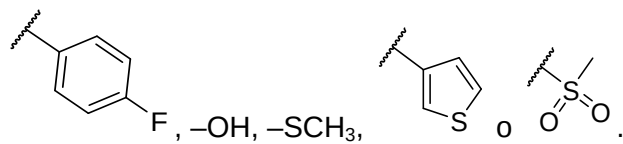
[0047] En algunas formas de realización, el Anillo A es , en donde cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente halógeno, R, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{O}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en donde cada R es independientemente como se describe en la presente.

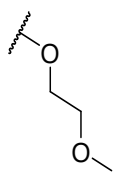
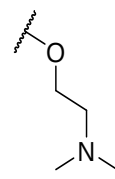
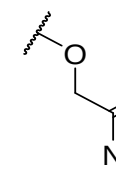
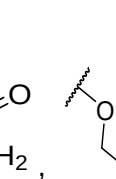
[0048] En algunas formas de realización, R^{11} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{11} es R, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{11} es $-\text{N}(\text{R})_2$, en donde cada R es independientemente como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{11}

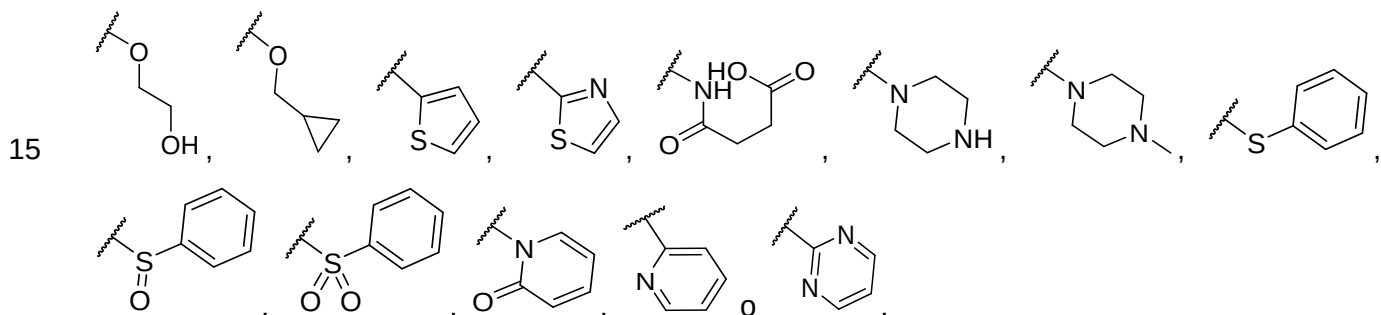
es $-O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{11} es $-SR$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{11} es $-C(O)O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{11} es $-S(O)_2R$, en donde R es como se describe en la presente.

- 5 [0049] En algunas formas de realización, R^{12} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{12} es R, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-N(R)_2$, en donde cada R es independientemente como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-SR$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-C(O)O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-S(O)_2R$, en donde R es como se describe en la presente.
- 10

[0050] En algunas formas de realización, R^{11} es hidrógeno, $-Cl$, $-CH_3$, $-F$, $-OCH_3$, ,



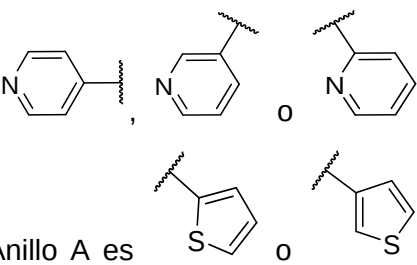
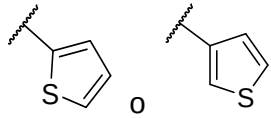
[0051] En algunas formas de realización, R^{11} es $-CF_3$, , , , ,



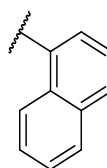
[0052] En algunas formas de realización, al menos uno de R^{12} no es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{12} es $-Cl$, $-OCH_3$, H, $-CH_3$, $-F$ o $-CF_3$.

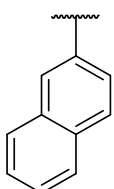
- 20 [0053] En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, el Anillo A es  opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el Anillo A es  opcionalmente sustituido.

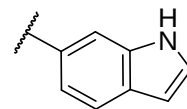
- 10 [0054] En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8–10 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 9 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico aromático bicíclico

- 15 opcionalmente sustituido de 10 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

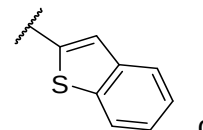
 o opcionalmente sustituido.

- [0055] En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico opcionalmente sustituido de 9 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico
- 20

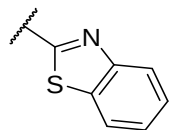
opcionalmente sustituido de 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es



opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el Anillo A es



opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el Anillo A es



5 opcionalmente sustituido.

[0056] En algunas formas de realización, el Anillo A se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

[0057] Como se definió en general más arriba, L^1 es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$.

[0058] En algunas formas de realización, L^1 es un enlace.

[0059] En algunas formas de realización, L^1 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena de hidrocarburo no sustituida C_{1-8} bivalente recta o ramificada. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena de hidrocarburo C_{1-8} bivalente recta o ramificada, en donde 1 unidad de metileno de la cadena de hidrocarburo está reemplazada por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es una

15

20

cadena de hidrocarburo C_{1-8} bivalente recta o ramificada, en donde 2 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$.

[0060] En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$.

[0061] En algunas formas de realización, L^1 se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

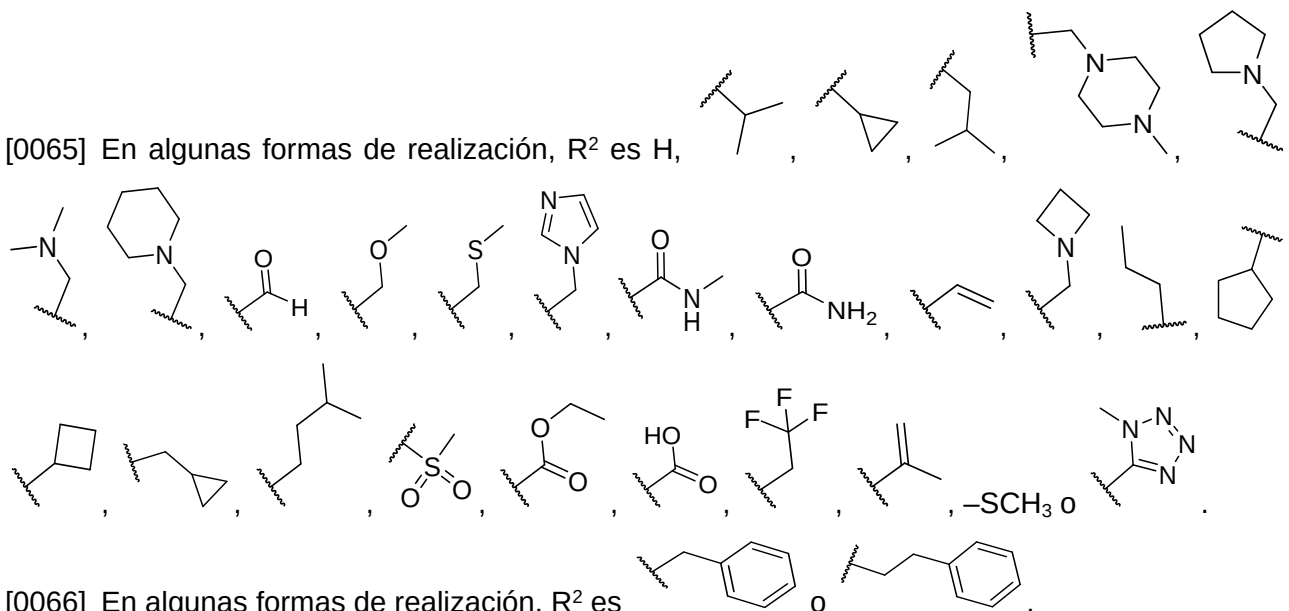
[0062] Como se definió en general más arriba, R^2 es halógeno, R, $-O-$, $-SR$, $-C(O)R$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$ o $-S(O)_2N(R)_2$.

[0063] En algunas formas de realización, R^2 es halógeno. En algunas formas de realización, R^2 es

R. En algunas formas de realización, R^2 es $-O$. En algunas formas de realización, R^2 es $-SR$. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)O$. En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)N(R)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-S(O)_2OR$. En algunas formas de realización, R^2 es $-S(O)_2N(R)_2$.

[0064] En algunas formas de realización, R^2 no es hidrógeno.

[0065] En algunas formas de realización, R^2 es H,



[0066] En algunas formas de realización, R^2 es

[0067] En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

[0068] Como se definió en general más arriba, L^2 es un enlace, o una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$.

[0069] En algunas formas de realización, L^2 es un enlace.

[0070] En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 1, 2, 3 o 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$. En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo no sustituida C_{1-8} bivalente recta o ramificada. En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de la cadena de hidrocarburo está reemplazada por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$. En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada

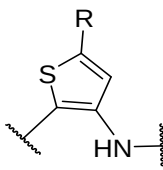
bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 2 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$. En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 3 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$. En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-Cy-$.

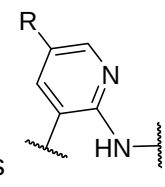
[0071] En algunas formas de realización, L^2 no se une al resto tiazol a través de un resto carboxamida o sulfonamida.

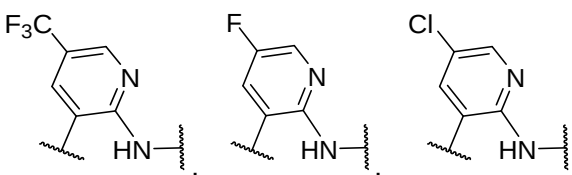
[0072] En algunas formas de realización, L^2 no se une al resto tiazol a través de un resto diazol.

[0073] En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada bivalente C_{1-8} opcionalmente sustituida, en donde 2 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están independientemente reemplazadas por $-N(R)-$ y $-Cy-$.

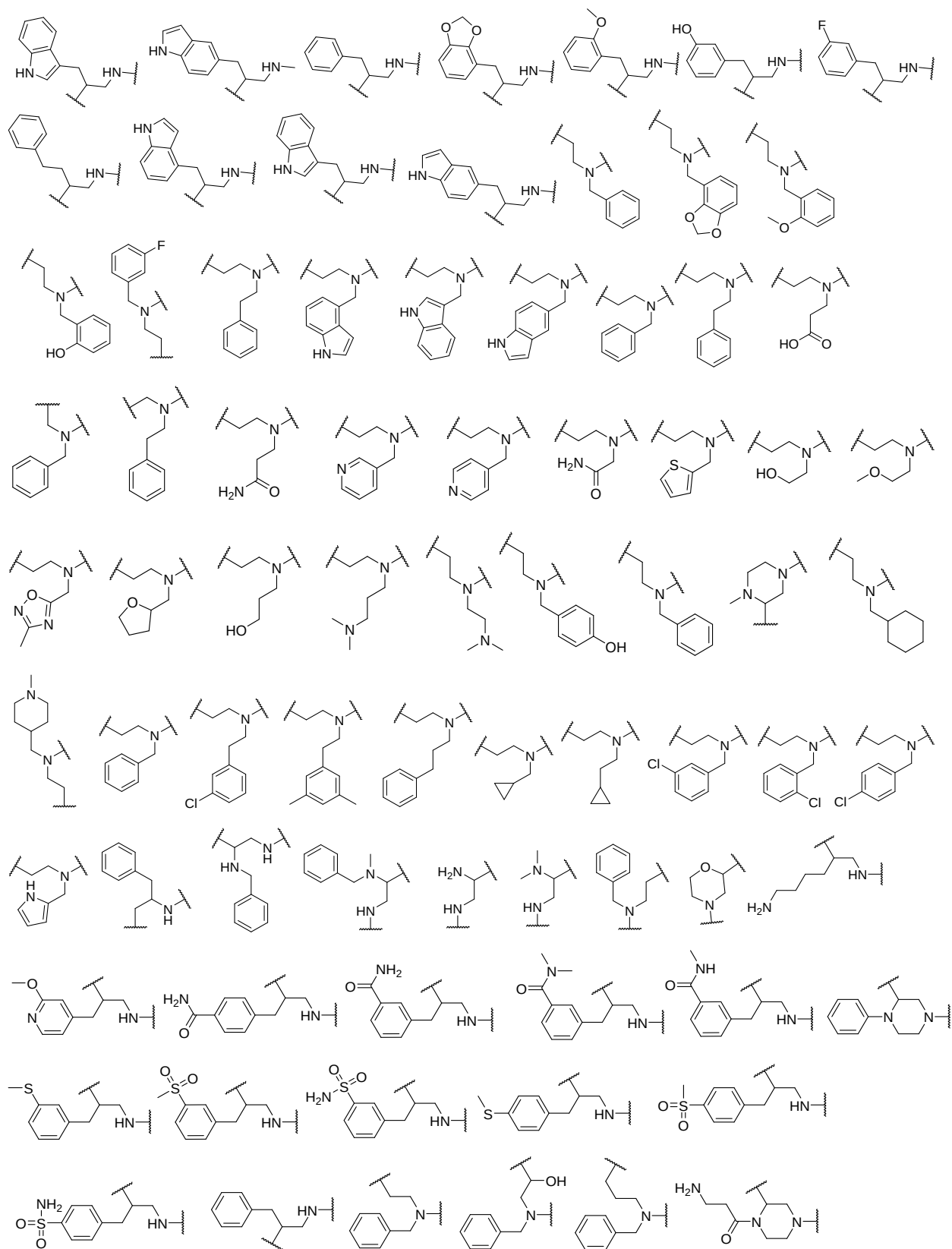
[0074] En algunas formas de realización, L^2 es $-Cy-N(R)-$, en donde $-Cy-$ y R es independientemente como se describe en la presente.

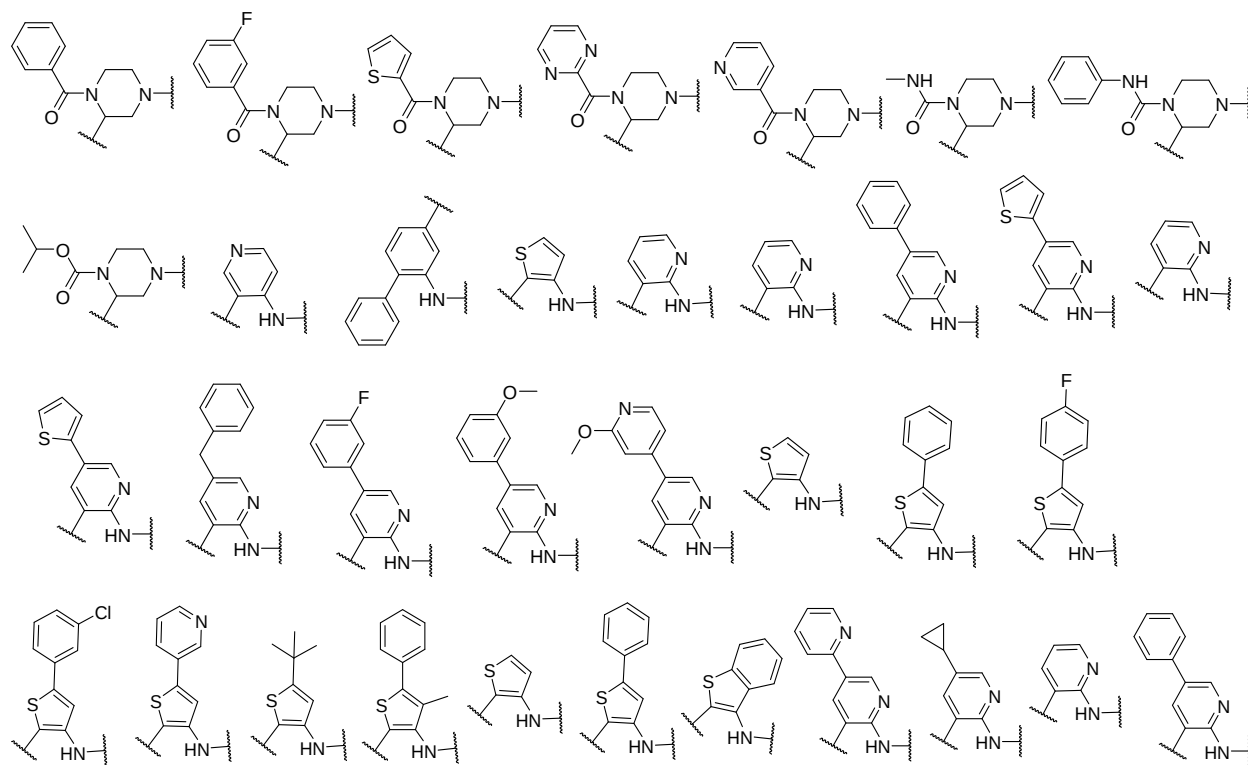
[0075] En algunas formas de realización, L^2 es , en donde R es como se describe en

la presente. En algunas formas de realización, L^2 es , en donde R es como se describe en la presente.

[0076] En algunas formas de realización, L^2 es 

[illegible]





[0078] En algunas formas de realización, L^2 se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

- 5 [0079] Como se definió en general más arriba, R^3 es $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)O}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)}-\text{C(O)}-\text{R}$, $-\text{N(R)}-\text{C(O)}-\text{O}$, $-\text{S(O)}_2-\text{N(R)}_2$, $-\text{S(O)}_2-\text{N(R)}-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)}-\text{N(R)}-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(=NR)}-\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)}-\text{C(=NR)}-\text{N(R)}_2$, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

- [0080] En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{C(O)R}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{C(O)O}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{C(O)N(R)}_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{N(R)}-\text{C(O)}-\text{R}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{N(R)}-\text{C(O)}-\text{O}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{S(O)}_2-\text{N(R)}_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{S(O)}_2-\text{N(R)}-\text{C(O)R}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{C(O)}-\text{N(R)}-\text{S(O)}_2\text{R}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{C(=NR)}-\text{N(R)}_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{N(R)}-\text{C(=NR)}-\text{N(R)}_2$. En algunas formas de realización, R^3 es un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0081] En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{COOH}$. En algunas formas de realización, R^3 es $-\text{COOH}$.

5 [0082] En algunas formas de realización, R³ se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

[0083] Como se definió en general más arriba, –Cy– es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8–10 miembros, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0084] En algunas formas de realización, –Cy– es fenileno opcionalmente sustituido.

[0085] En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido bivalente de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, -Cy- es un anillo piridina opcionalmente sustituido bivalente. En algunas formas de

realización, –Cy– es un anillo piridazina opcionalmente sustituido bivalente. En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo tiofeno opcionalmente sustituido bivalente.

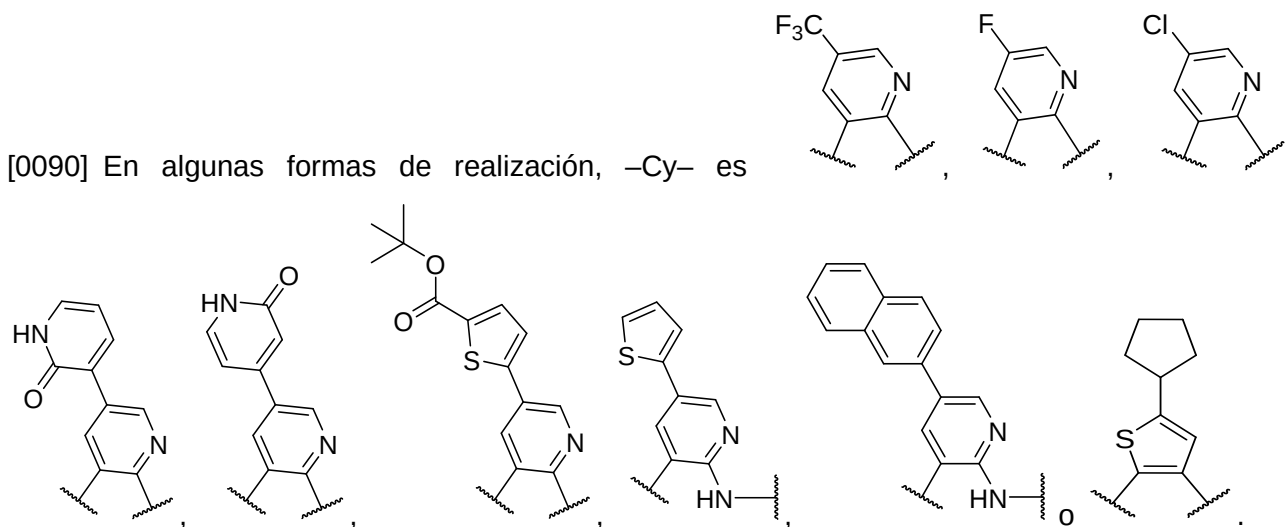
[0086] En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido bivalente de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado.

5 [0087] En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido bivalente de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo morfolina opcionalmente sustituido bivalente. En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo piperazina opcionalmente sustituido bivalente.

10 [0088] En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido bivalente de 8, 9 o 10 miembros. En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo benzotiofeno opcionalmente sustituido bivalente.

[0089] En algunas formas de realización, –Cy– es un anillo heteroaromático bicíclico opcionalmente sustituido bivalente de 8, 9 o 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente
15 seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0090] En algunas formas de realización, –Cy– es



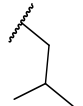
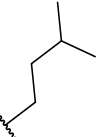
[0091] En algunas formas de realización, –Cy– se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

20 [0092] Como se definió en general más arriba, R es hidrógeno, alifático –C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–6 miembros, o un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de 3–
25 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno

y azufre.

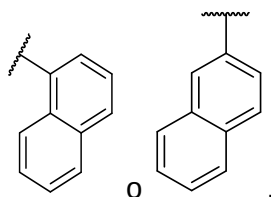
[0093] En algunas formas de realización, R es hidrógeno.

[0094] En algunas formas de realización, R es alifático $-C_{1-6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es $-alquilo C_{1-6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es $-alquilo C_{1-6}$ no sustituido. En algunas formas de realización, R es $-alquilo C_{1-6}$ sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es $-alquilo C_{1-6}$ sustituido con un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es $-alquilo C_{1-6}$ sustituido con un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es $-CH_3$. En algunas formas de realización, R es $-CH_2CH_3$. En algunas formas de realización, R es $-CF_3$. En algunas formas de

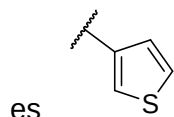
realización, R es . En algunas formas de realización, R es . En algunas formas de realización, R es . En algunas formas de realización, R es . En algunas formas de realización, R es . En algunas formas de realización, R es .

[0095] En algunas formas de realización, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es fenilo no sustituido. En algunas formas de realización, R es fenilo sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es fenilo sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 veces con $-alquilo C_{1-6}$, en donde el $-alquilo C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno.

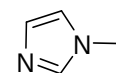
[0096] En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8–10 miembros. En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 8 miembros. En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 9 miembros. En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido de 10 miembros. En algunas formas de realización, R es opcionalmente sustituido



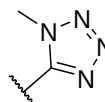
[0097] En algunas formas de realización, R es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R



es opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es

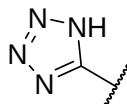


opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es



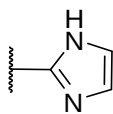
opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R es



opcionalmente sustituido. En algunas formas de

realización, R es



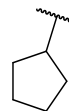
opcionalmente sustituido.

[0098] En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado. En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con –alquilo C_{1–6}, en donde el –alquilo C_{1–6} está opcionalmente

sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es



opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es



opcionalmente sustituido.

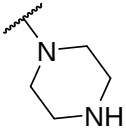
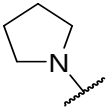
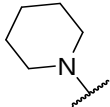
En algunas formas de realización, R es

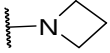
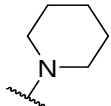


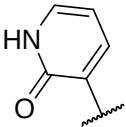
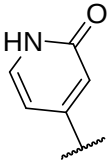
opcionalmente sustituido.

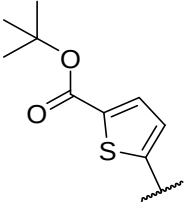
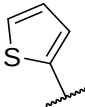
[0099] En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3,

4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R es un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con –alquilo C₁₋₆, en donde el –alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas

de realización, R es  opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es  opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es  opcionalmente sustituido.

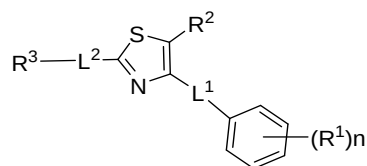
En algunas formas de realización, R es  opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es  opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es

 . En algunas formas de realización, R es  . En algunas formas de realización,

R es  . En algunas formas de realización, R es  . En algunas formas de realización, R es –CF₃. En algunas formas de realización, R es F. En algunas formas de realización, R es Cl.

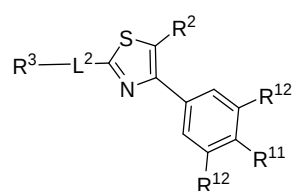
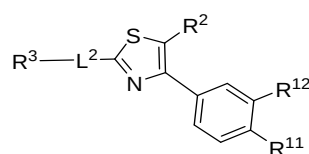
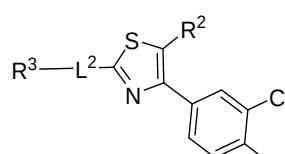
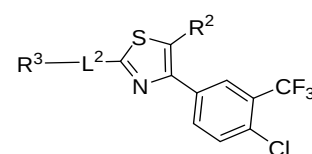
[0100] En algunas formas de realización, R se selecciona de aquellos mostrados en la Tabla 1, a continuación.

[0101] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:

**(II)**

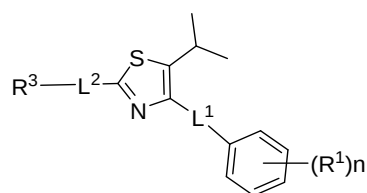
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R¹, R², R³, L¹, L² y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0102] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas II-a a II-d:

**(II-a)****(II-b)****(II-c)****(II-d)**

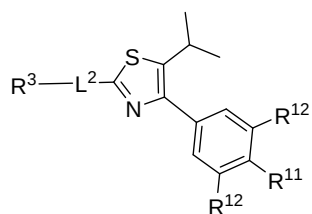
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R¹¹, R¹², R², R³ y L² es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0103] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III:

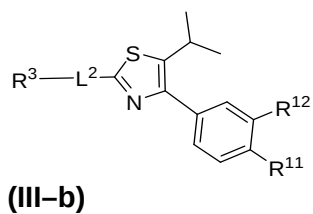
**(III)**

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R¹, R³, L¹, L² y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

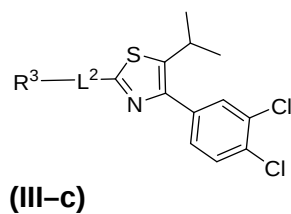
[0104] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas III-a a III-d:



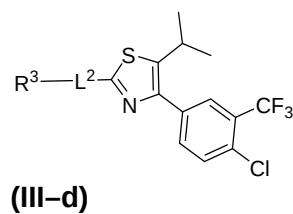
(III-a)



(III-b)



(III-c)

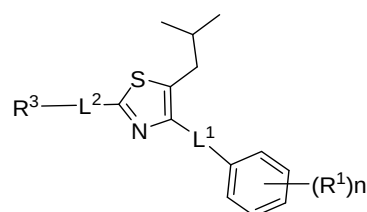


(III-d)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^{11} , R^{12} , R^3 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0105] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

5

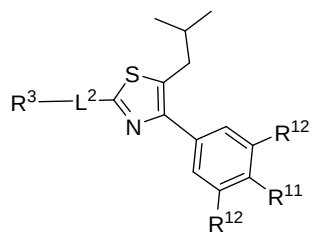


(IV)

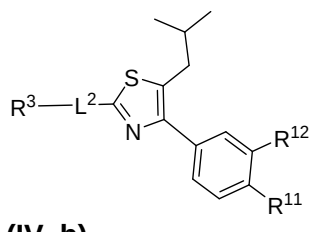
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^1 , R^3 , L^1 , L^2 y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma

10

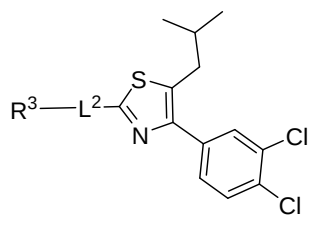
[0106] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas IV-a a IV-d:



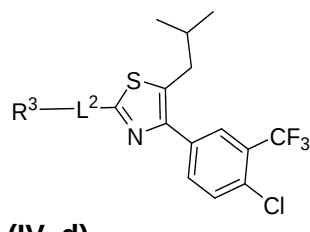
(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

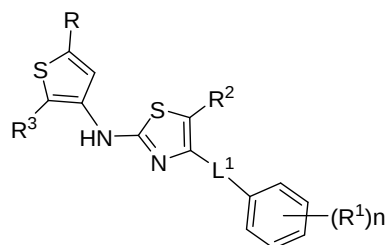


(IV-d)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^{11} , R^{12} , R^3 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma

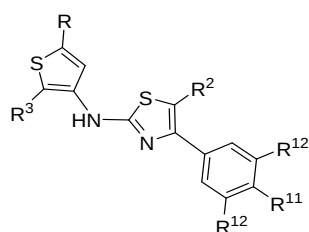
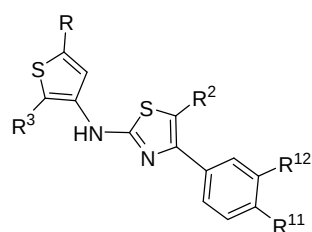
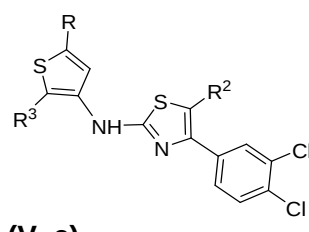
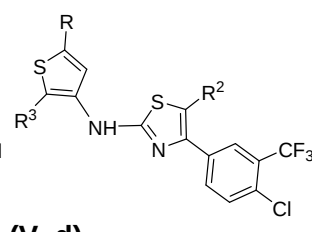
15

[0107] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula V:

**(V)**

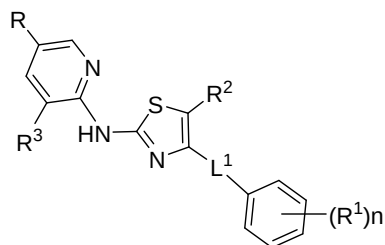
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , L^1 y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0108] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas V-a a V-d:

**(V-a)****(V-b)****(V-c)****(V-d)**

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^{11} , R^{12} , R^2 , R^3 y R es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

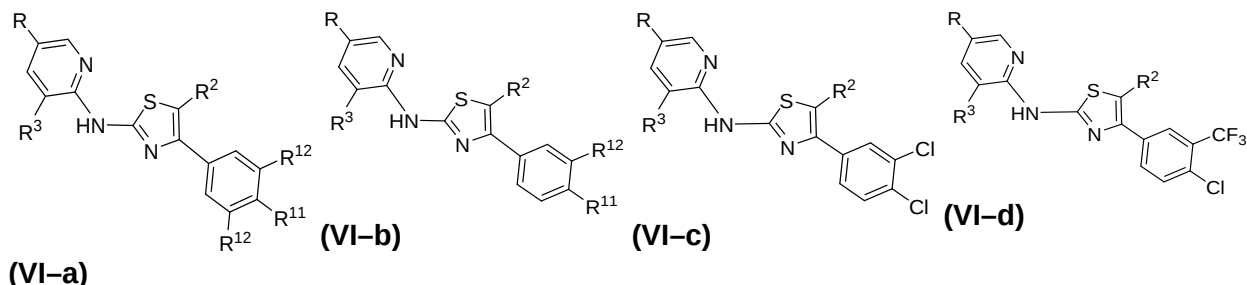
[0109] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula VI:

**(VI)**

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , L^1 y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma

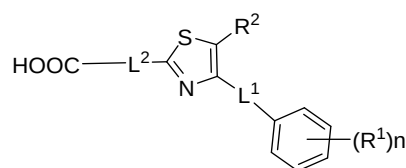
individual como en combinación.

[0110] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas VI-a a VI-d:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^{11} , R^{12} , R^2 , R^3 y R es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

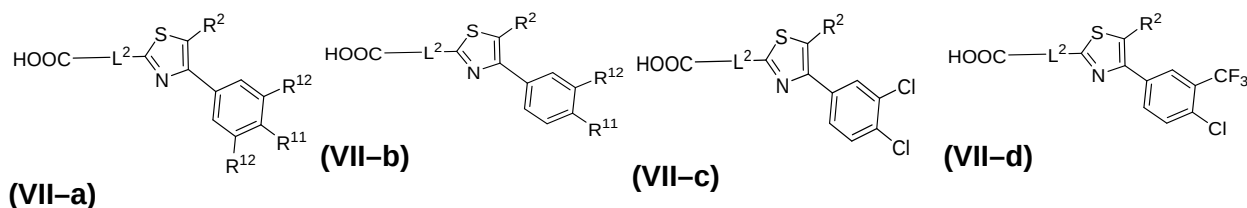
[0111] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula VII:



(VII)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^1 , R^2 , L^1 , L^2 y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

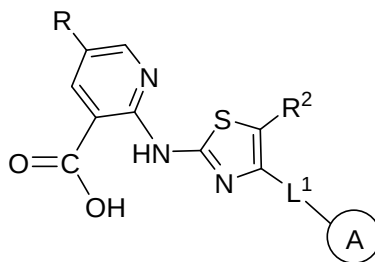
[0112] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas VII-a a VII-d:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^{11} , R^{12} , R^2 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0113] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

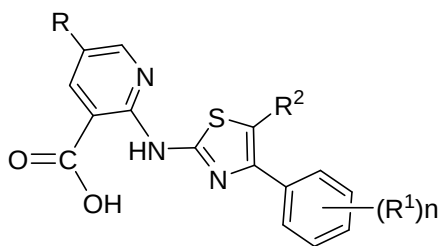
Fórmula VIII:



(VIII)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R, R², L¹ y el Anillo A es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

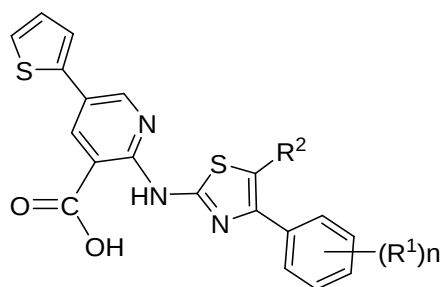
- 5 [0114] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula VIII-a:



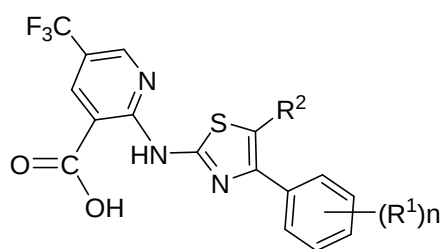
(VIII-a)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R, R², R¹ y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

- 10 [0115] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas VIII-b o VIII-C:



(VIII-b)

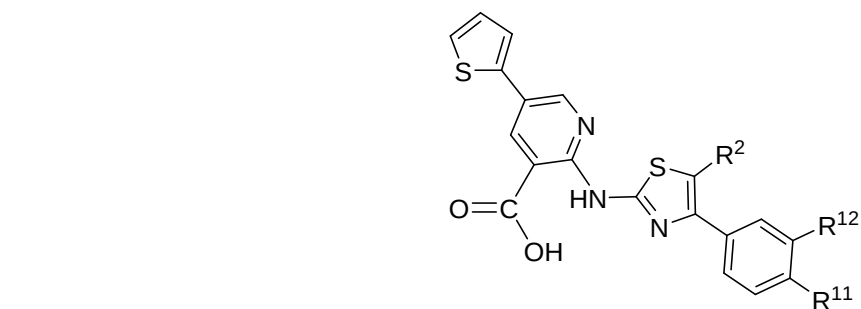


(VIII-c)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^2 , R^1 y n es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación.

[0116] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

5



(VIII-d)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^2 , R^{11} y R^{12} es como se definió anteriormente y se describe en las formas de realización de la presente, tanto en forma individual como en combinación. En algunas formas de realización, R^{11} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es alifático $-C_{1-6}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es $-alquilo$ C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es $-alquilo$ C_{1-6} no sustituido, o $-alquilo$ C_{1-6} sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con halógeno. En algunas formas de realización, R^{12} es $-O$, en donde R es $-alquilo$ C_{1-6} en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por $-O-$.

10

15

[0117] Los compuestos ejemplares de la invención se presentan en la **Tabla 1**, a continuación.

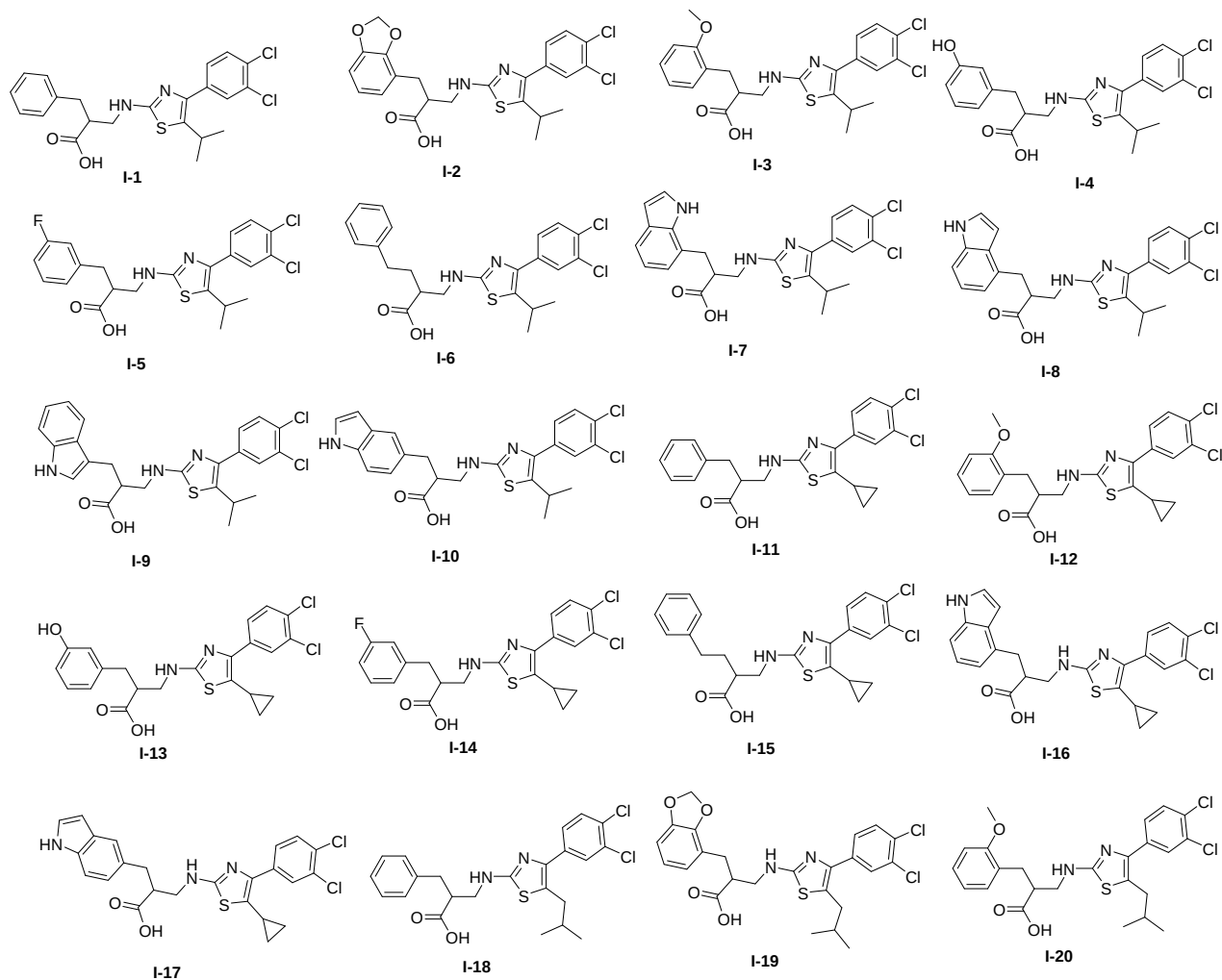
[0118] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la

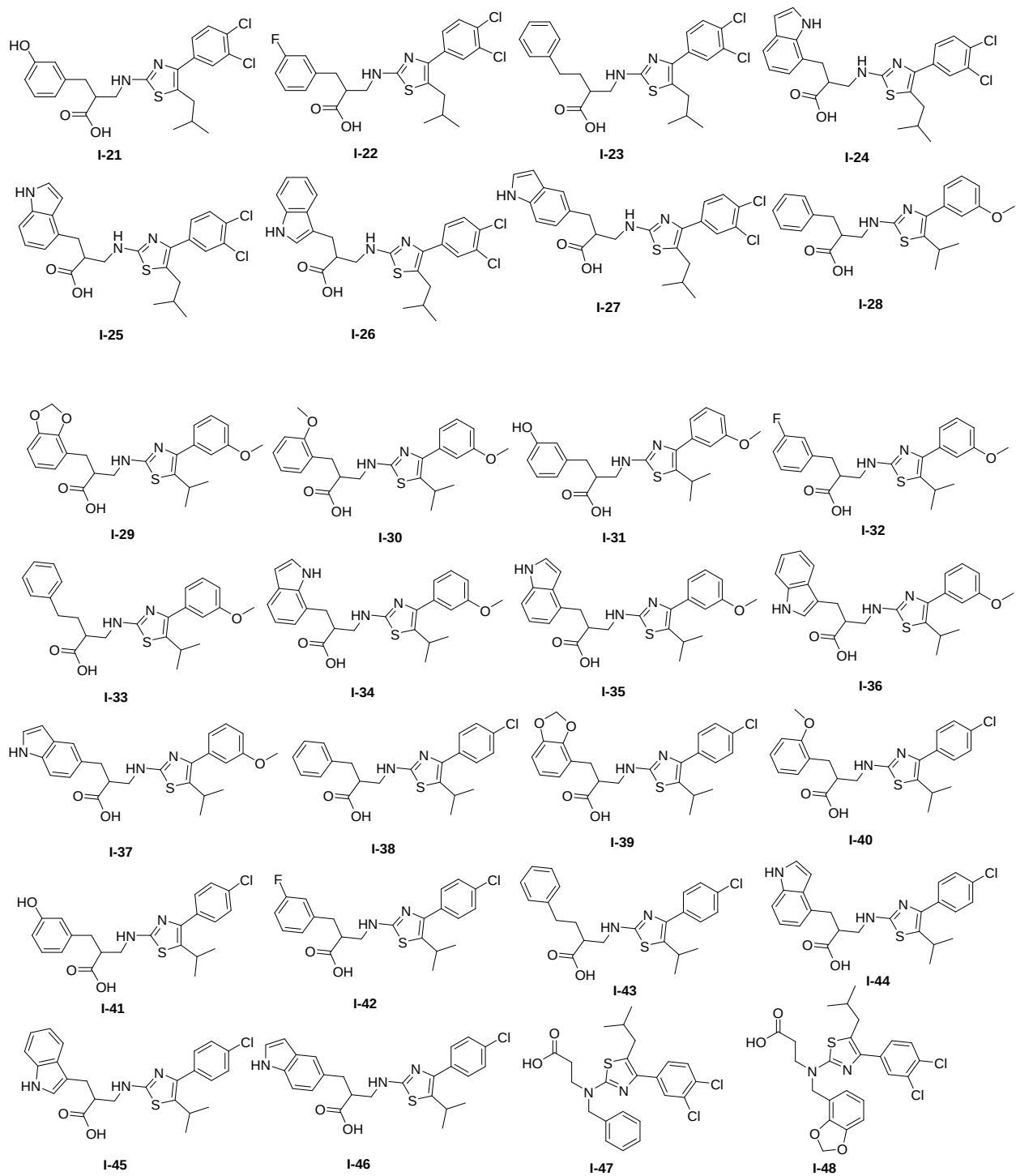
Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

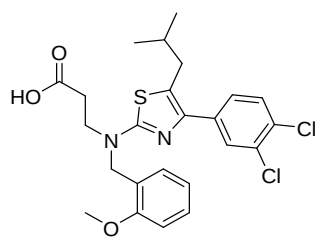
[0119] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de aquellos presentados en la sección de Ejemplificación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

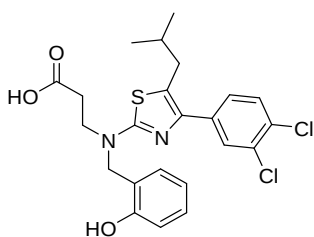
Tabla 1. Compuestos ejemplares



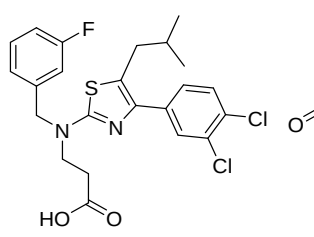




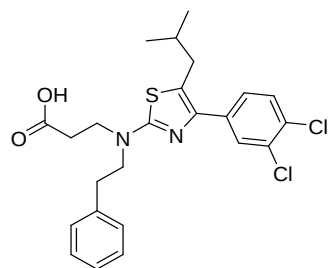
I-49



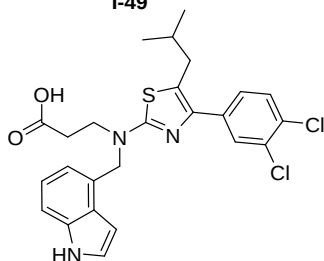
I-50



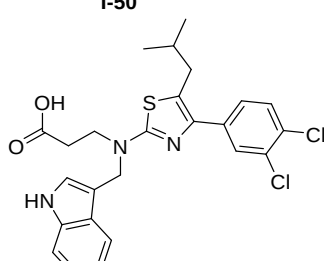
I-51



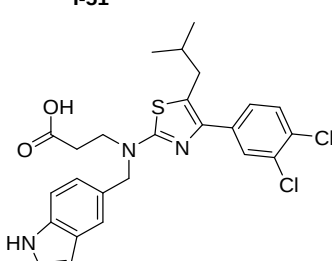
I-52



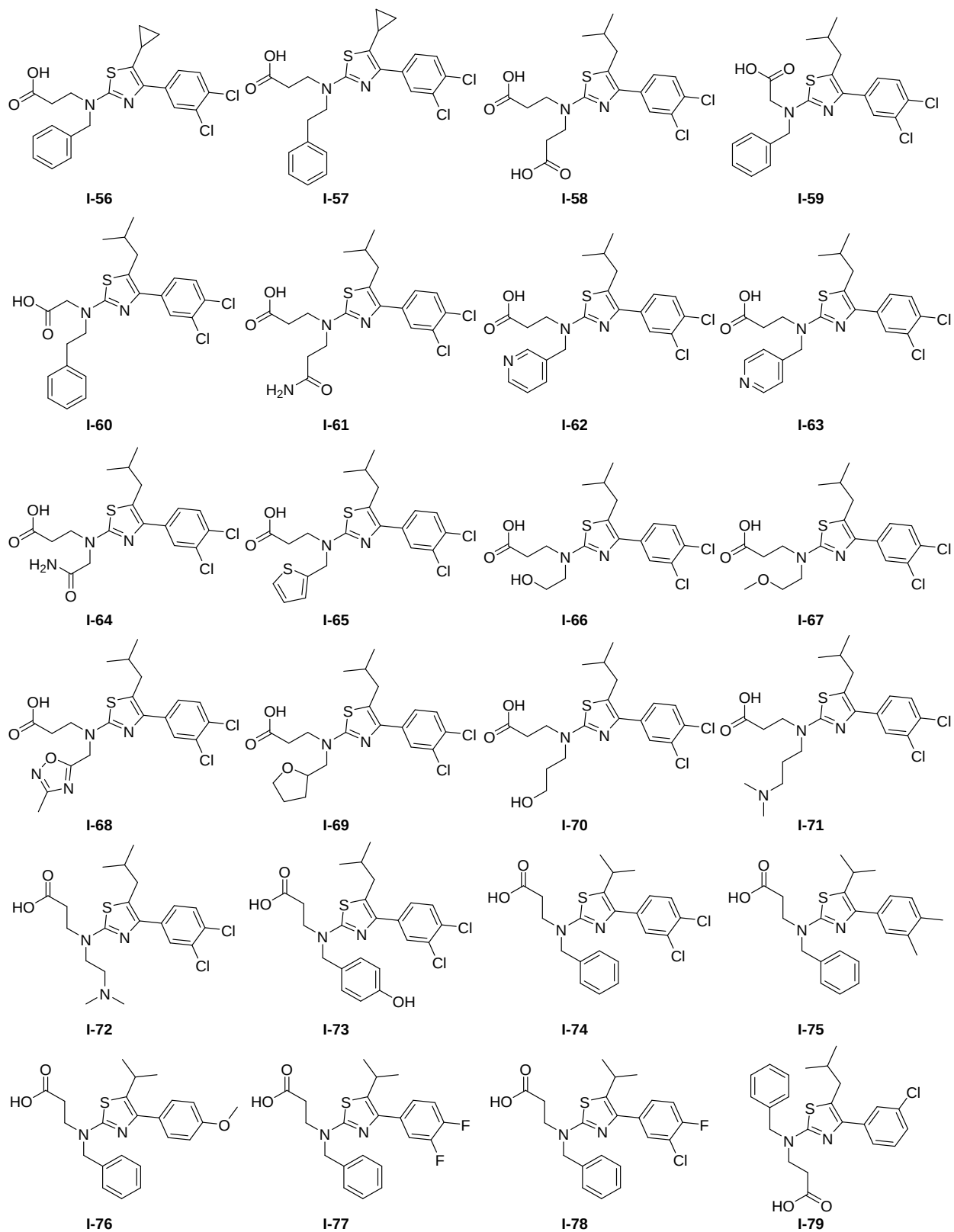
I-53

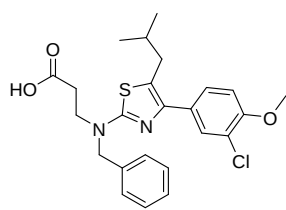


I-54

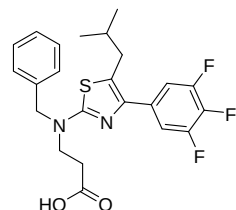


I-55

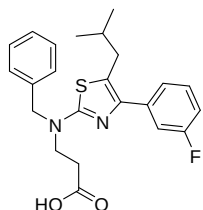




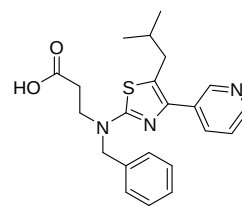
I-80



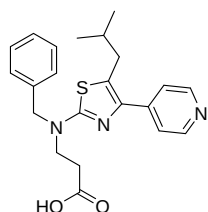
I-81



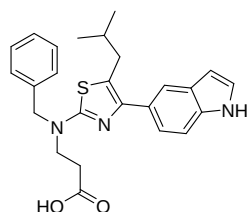
I-82



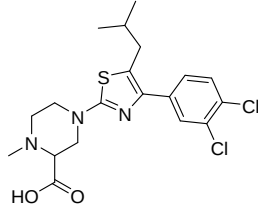
I-83



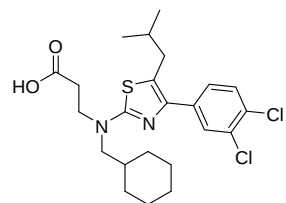
I-84



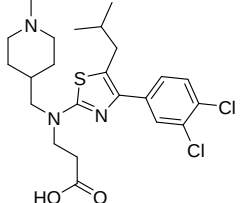
I-85



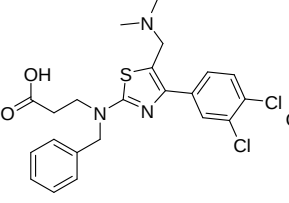
I-86



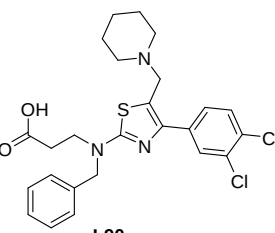
I-87



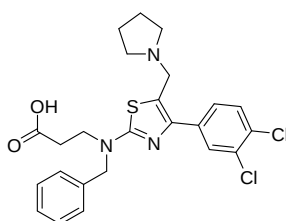
I-88



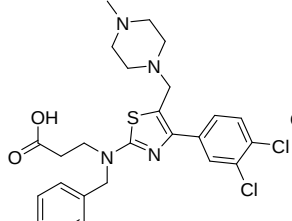
I-89



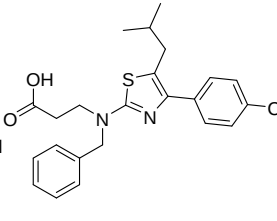
I-90



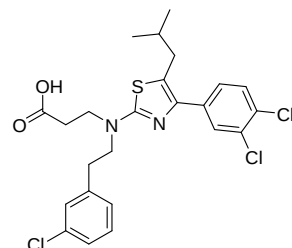
I-91



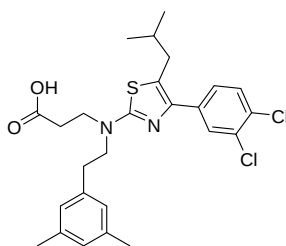
I-92



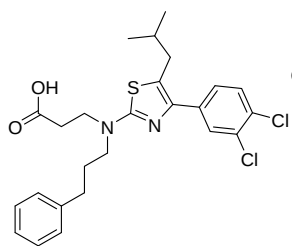
I-93



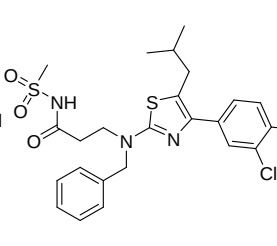
I-94



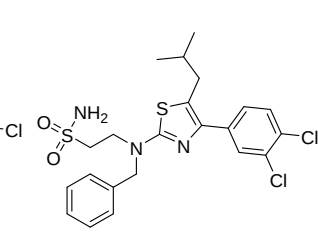
I-95



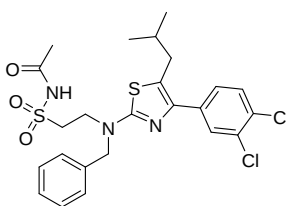
I-96



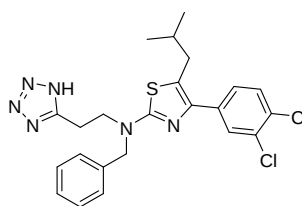
I-97



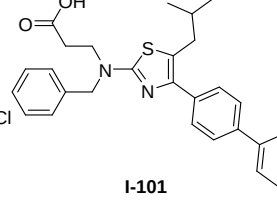
I-98



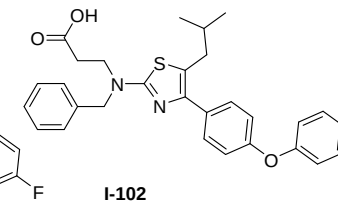
I-99



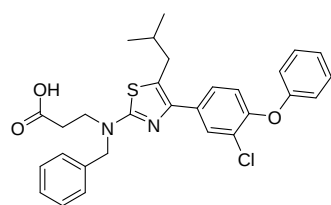
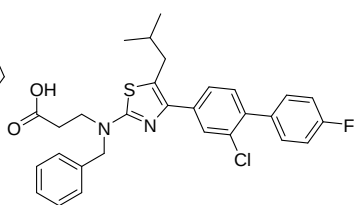
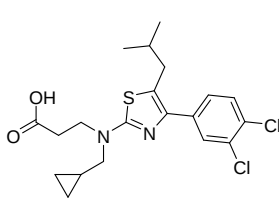
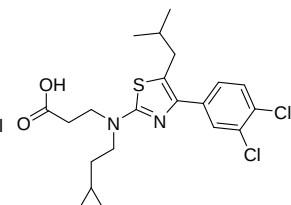
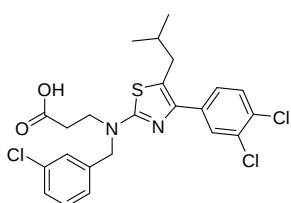
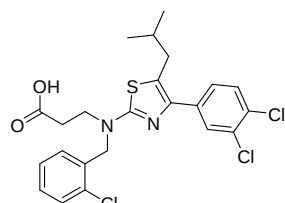
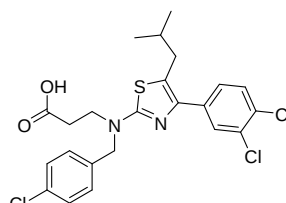
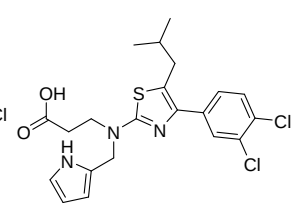
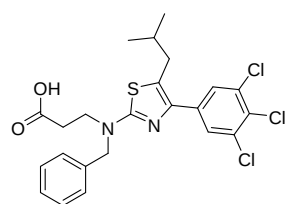
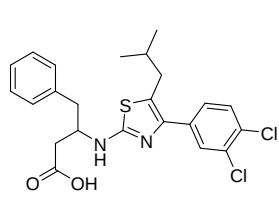
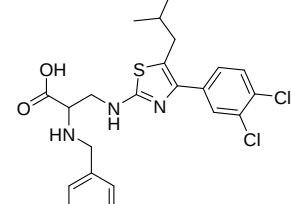
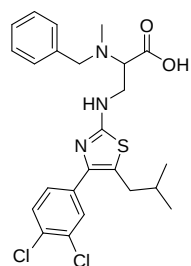
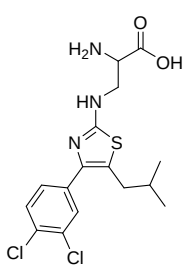
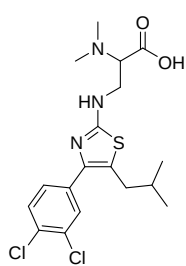
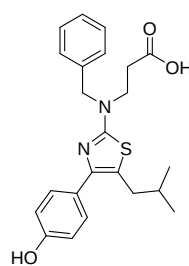
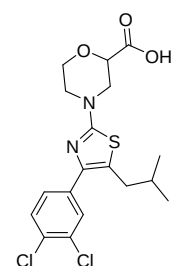
I-100

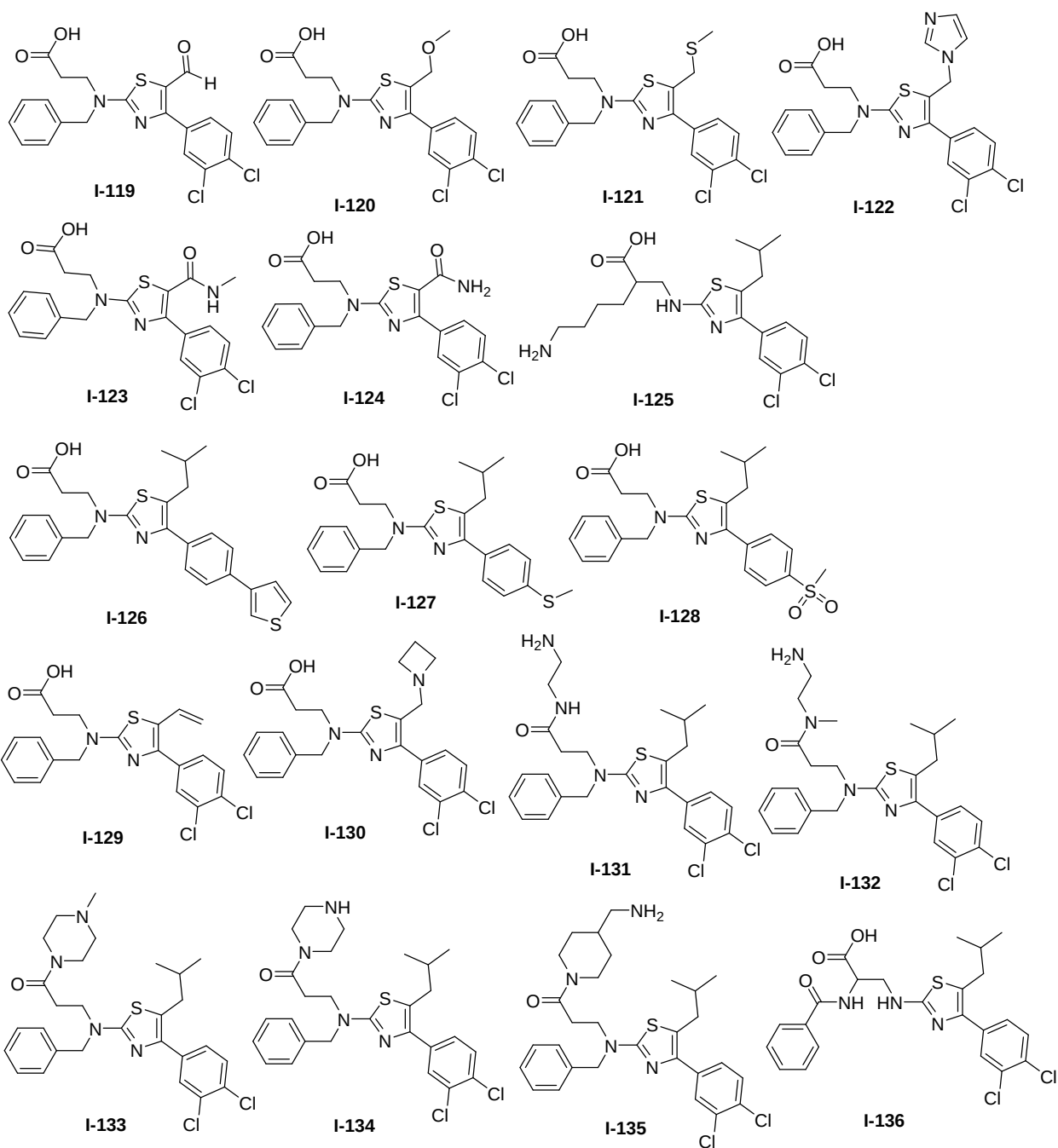


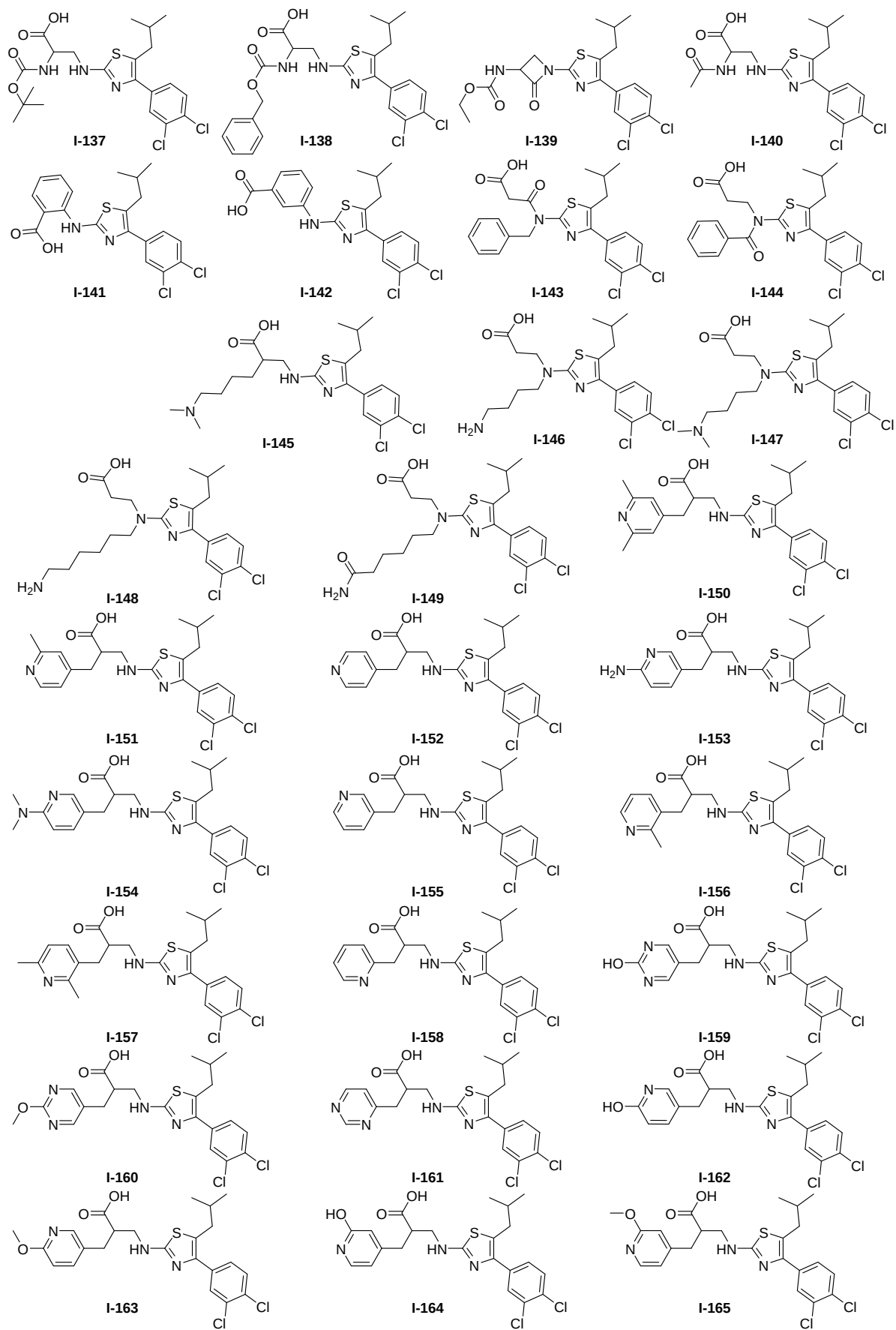
I-101

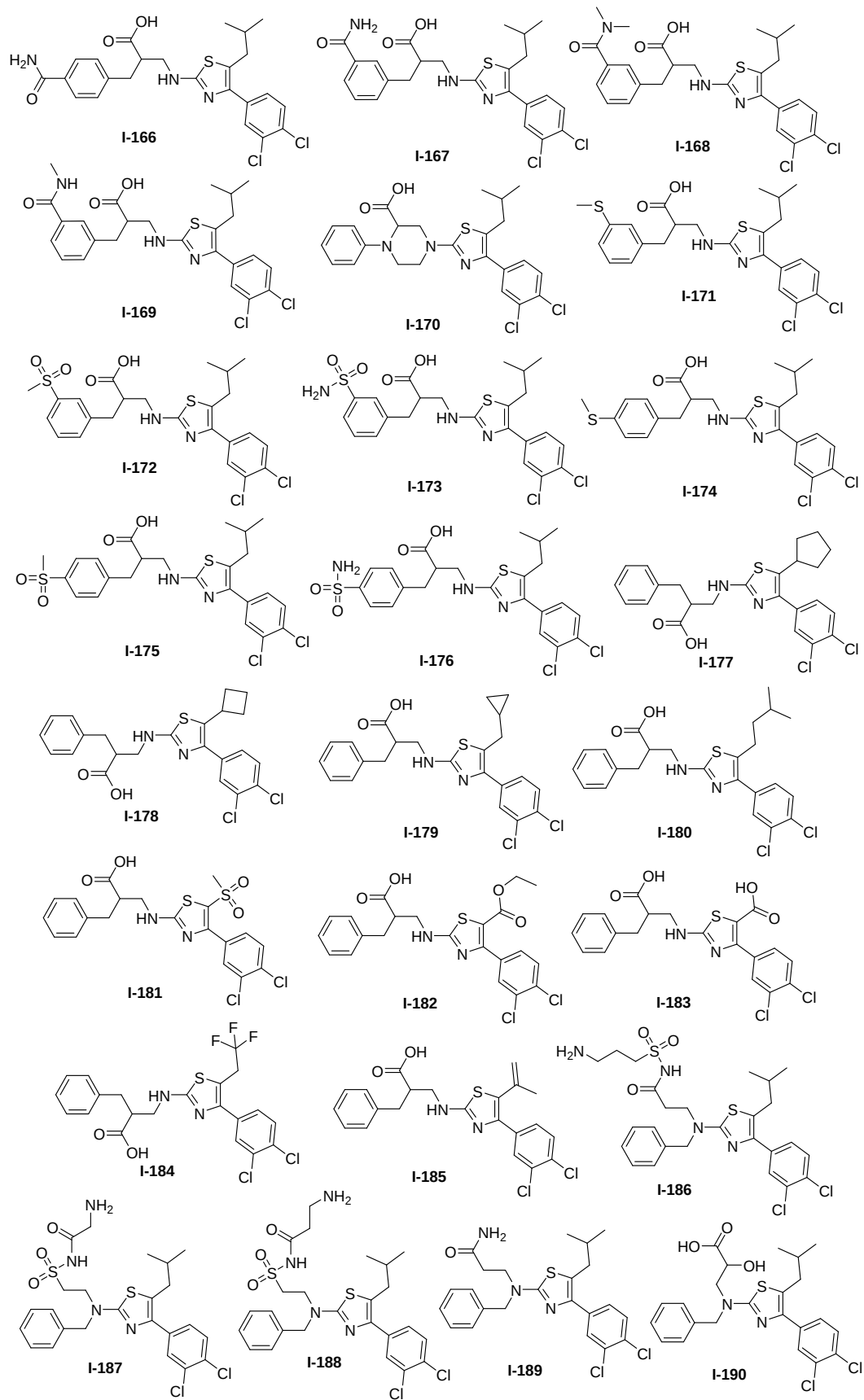


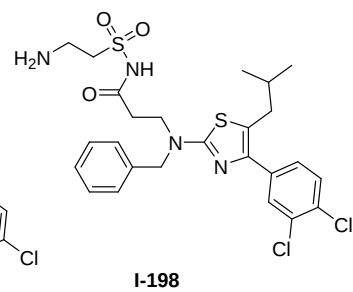
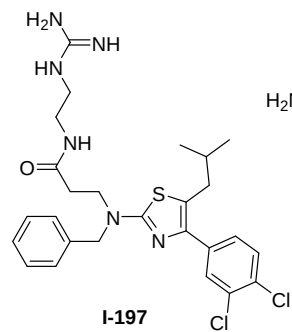
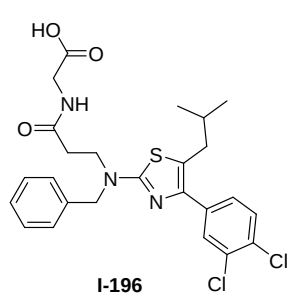
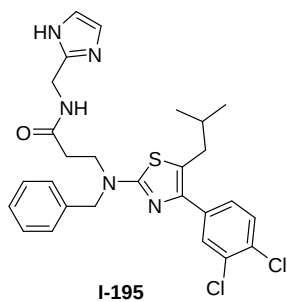
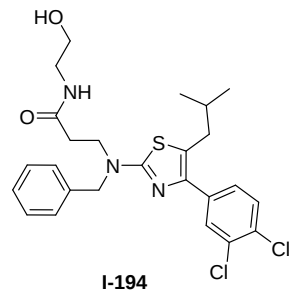
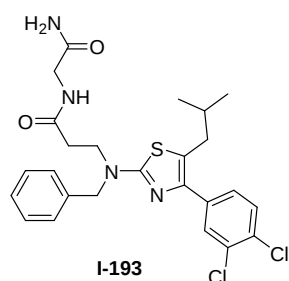
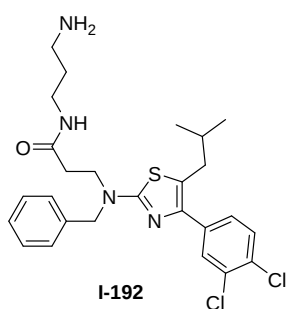
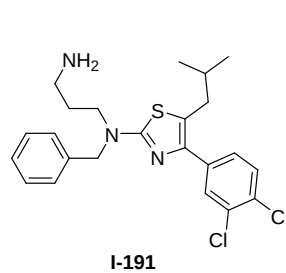
I-102

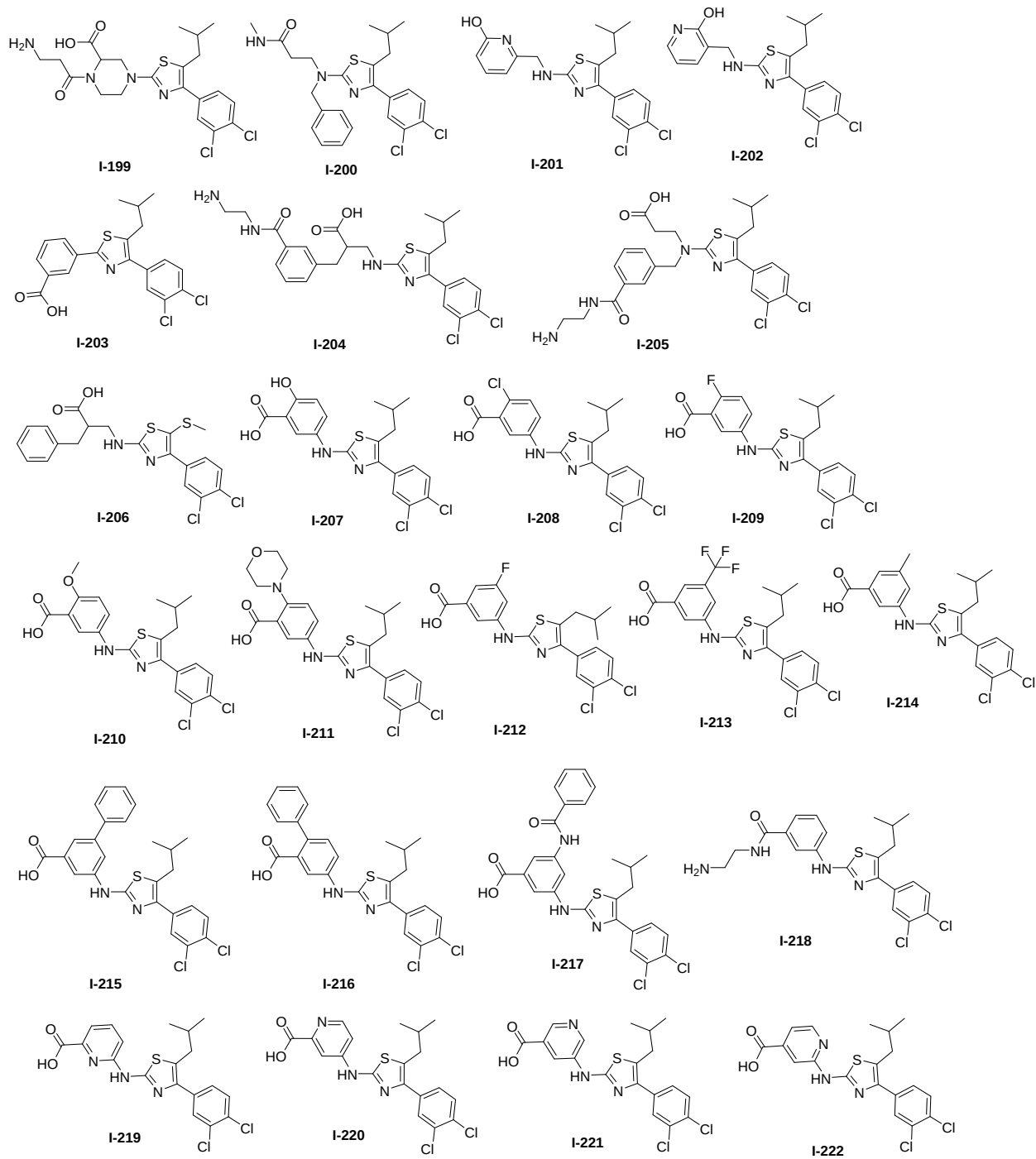
**I-103****I-104****I-105****I-106****I-107****I-108****I-109****I-110****I-111****I-112****I-113****I-114****I-115****I-116****I-117****I-118**

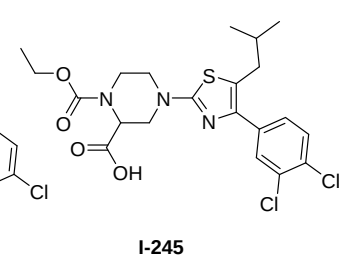
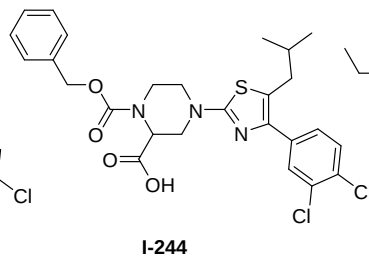
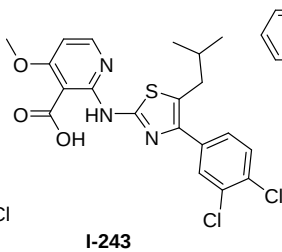
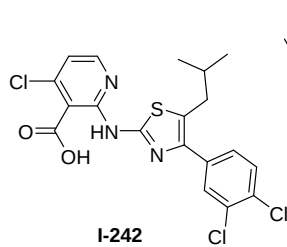
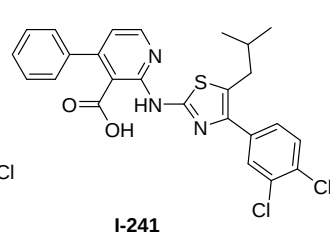
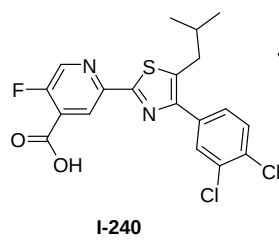
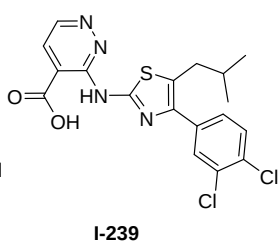
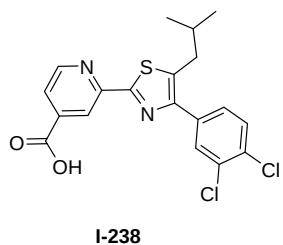
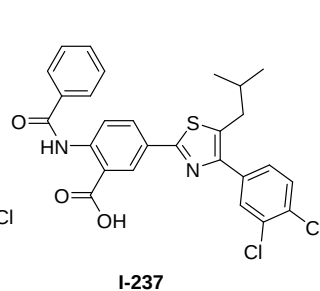
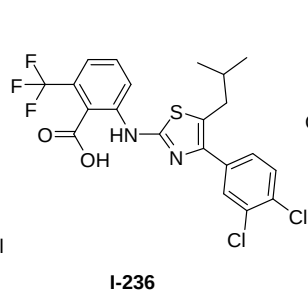
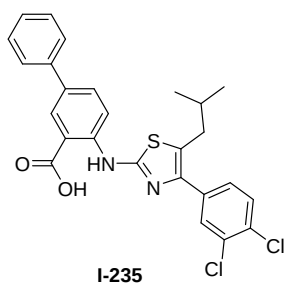
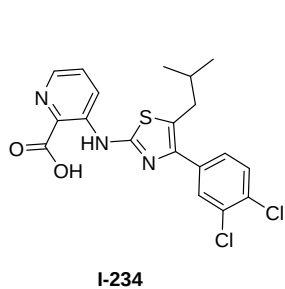
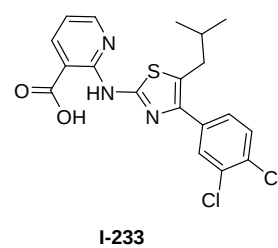
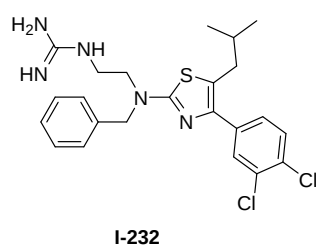
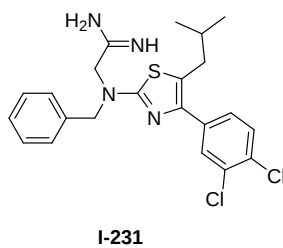
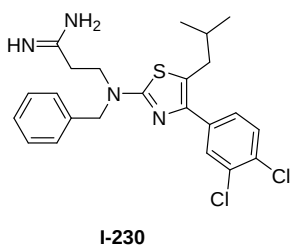
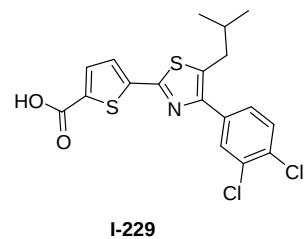
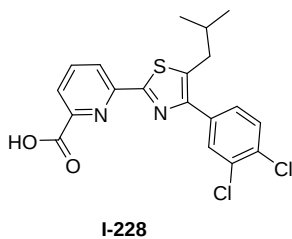
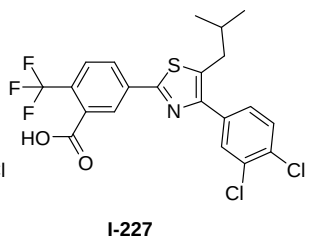
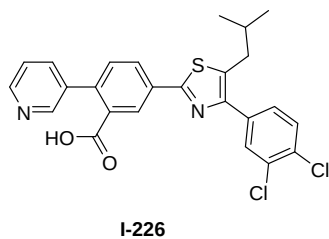
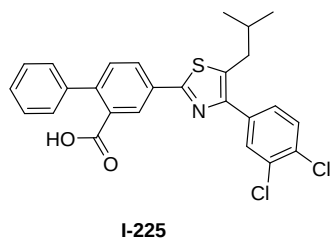
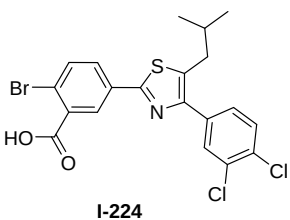
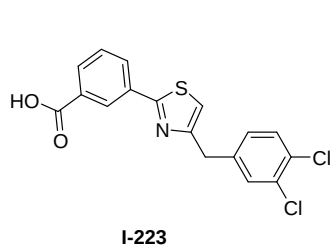


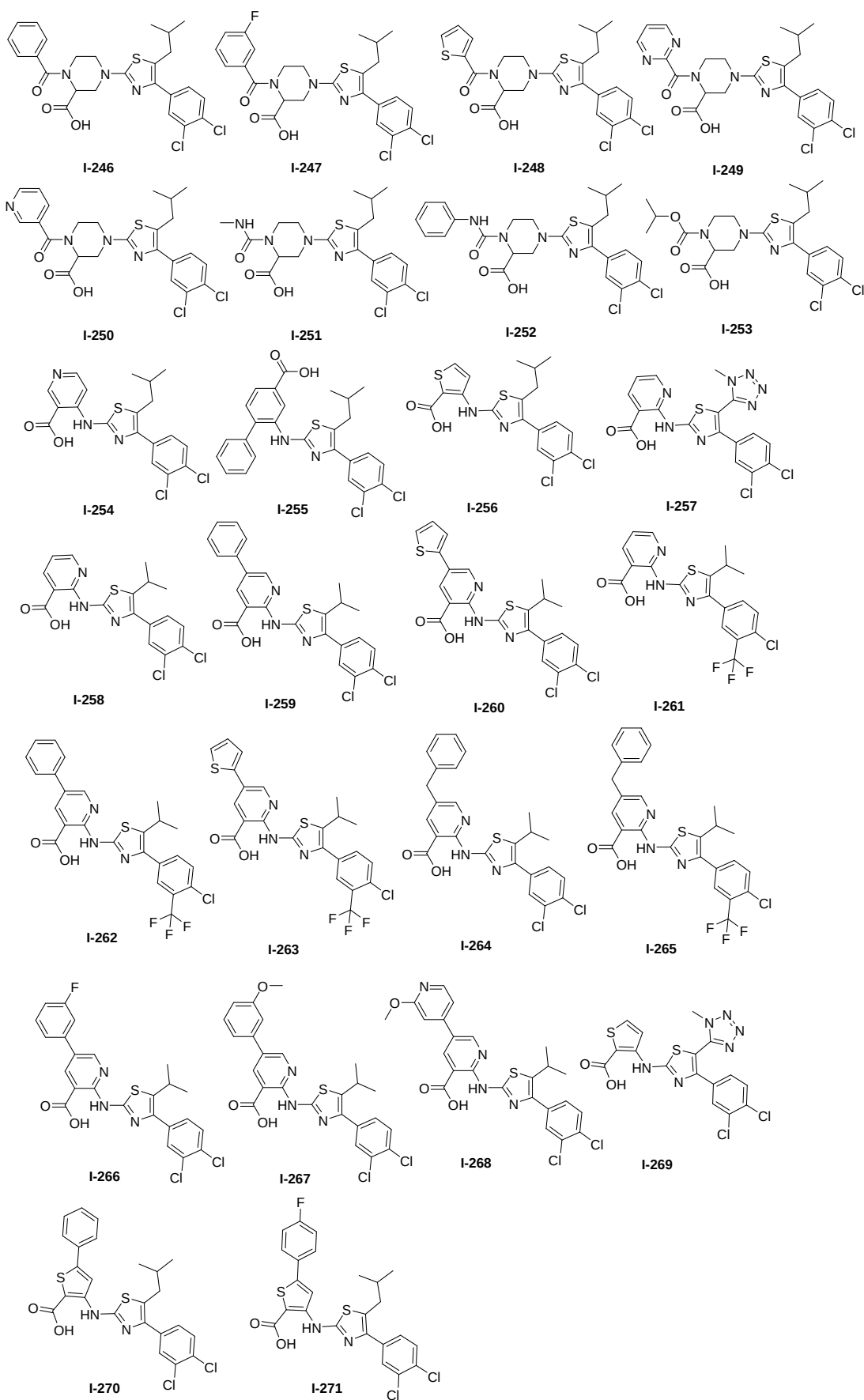


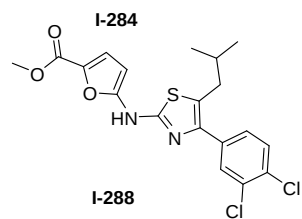
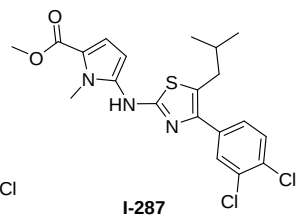
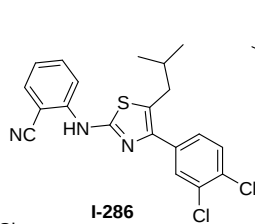
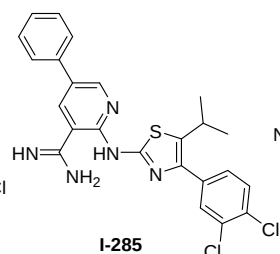
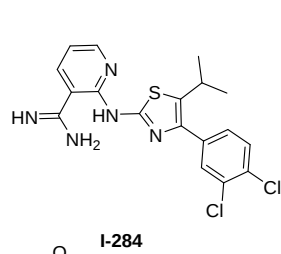
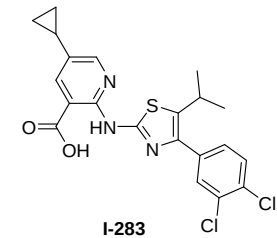
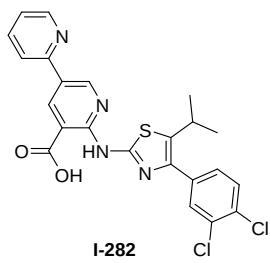
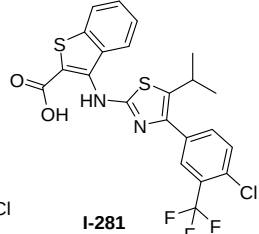
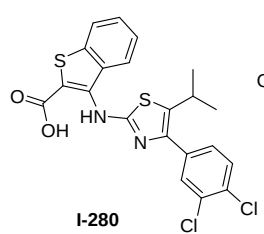
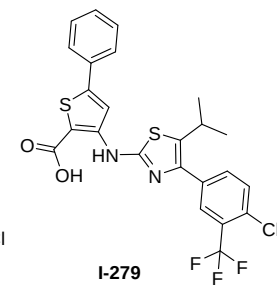
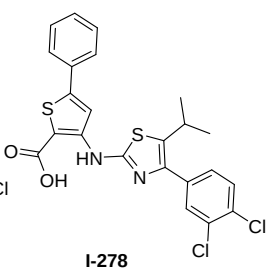
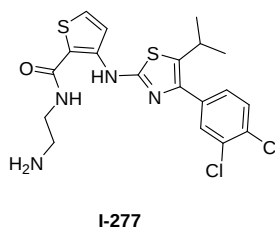
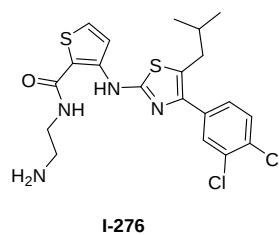
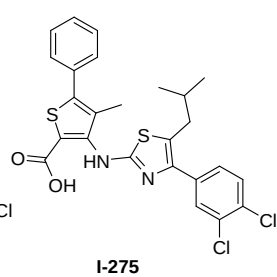
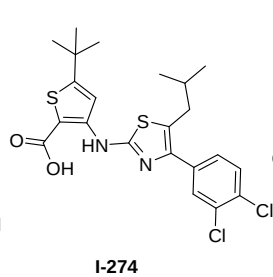
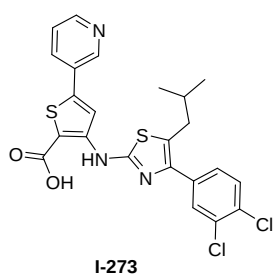
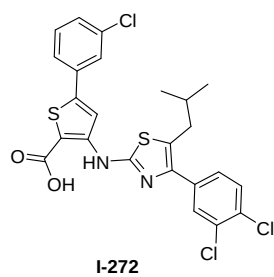


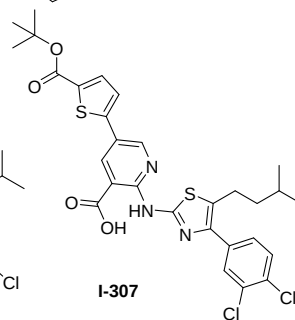
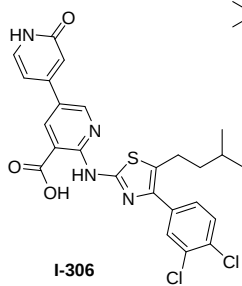
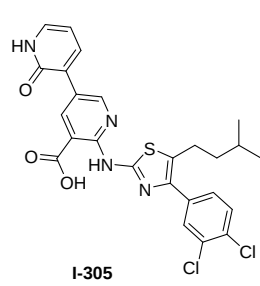
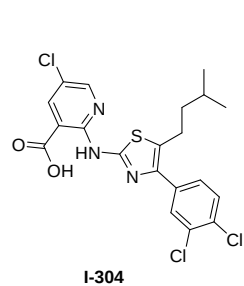
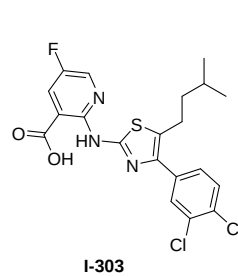
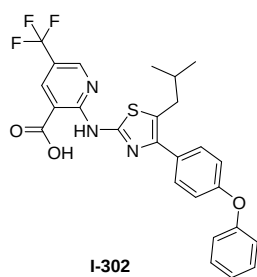
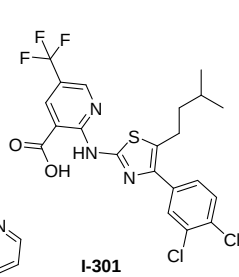
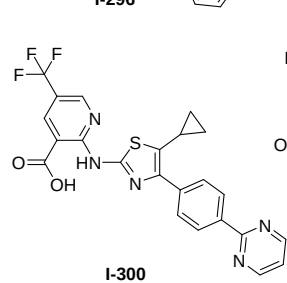
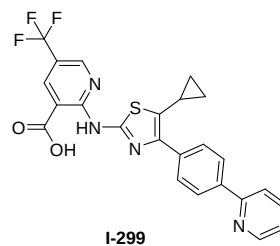
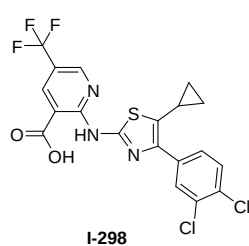
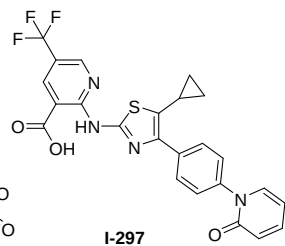
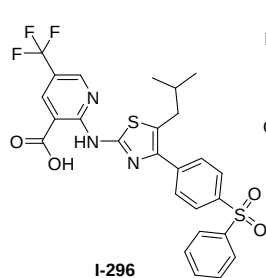
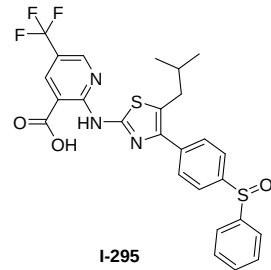
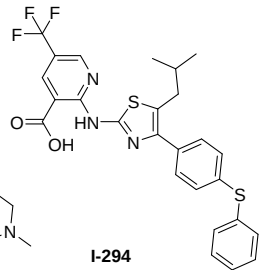
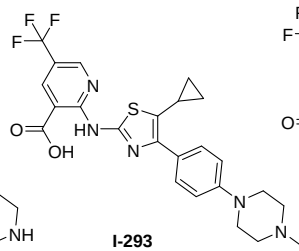
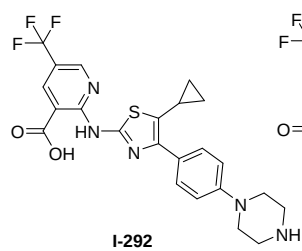
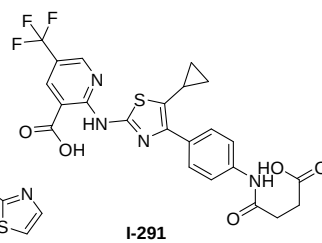
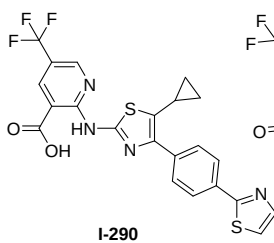
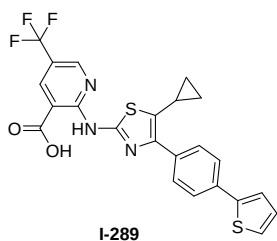


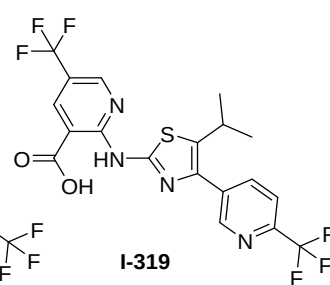
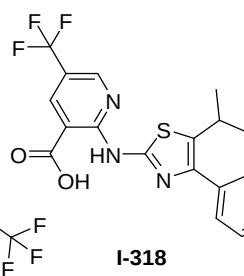
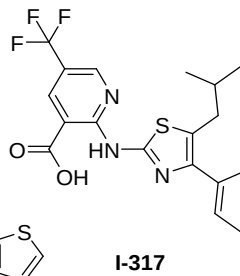
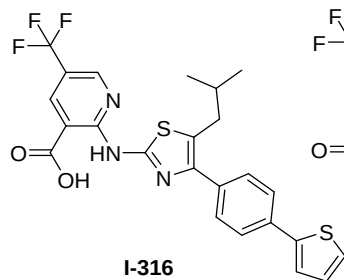
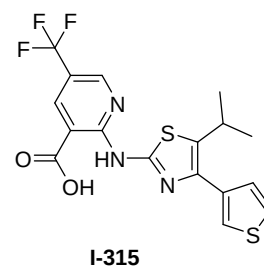
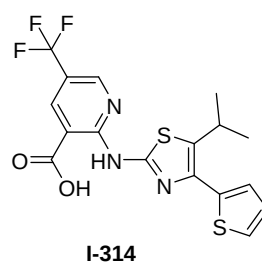
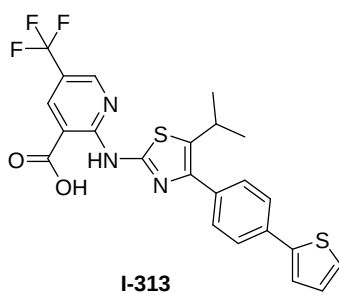
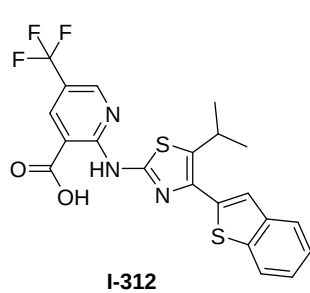
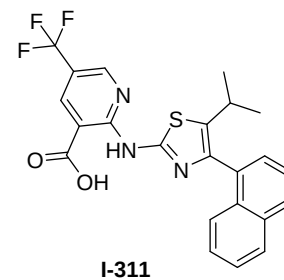
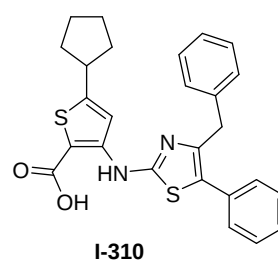
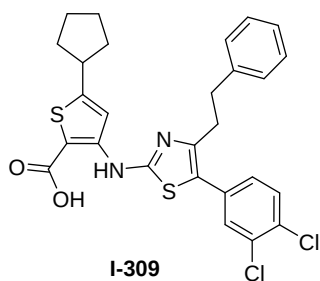
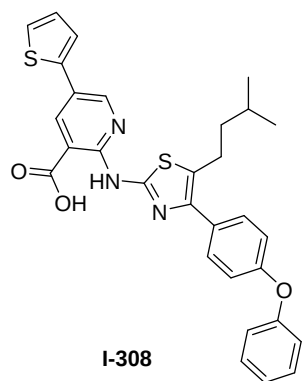












composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable el eIF4E, o un mutante de este, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable el eIF4E, o un mutante de este, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, se formula una composición de esta invención para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas formas de realización, se formula una composición de esta invención para la administración oral a un paciente.

[0121] En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0122] En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (II) a (VII), (II-a) a (VII-a), (II-b) a (VII-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0123] En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0124] En algunas formas de realización, se administra un compuesto de la invención, o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable de este en una composición única como una forma de dosificación única.

[0125] El término "paciente", como se utiliza en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

[0126] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no a modo de limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0127] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo de este.

5 [0128] Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo de este" significa que un metabolito o residuo de este es también un inhibidor de eIF4E, o un mutante de este.

[0129] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito
10 implantado. El término "parenteral" como se utiliza en este documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas
15 suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de
20 Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

[0130] Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente
25 aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales
30 como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

[0131] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, entre otras, cápsulas,

comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[0132] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0133] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0134] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicos.

[0135] Para aplicaciones tópicas, siempre que las composiciones farmacéuticamente aceptables se puedan formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque no a modo de limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, aunque no a modo de limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0136] Para uso oftálmico, siempre que se puedan formular composiciones farmacéuticamente aceptables como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado isotónico o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado isotónico, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las

composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

[0137] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0138] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan lo más preferentemente para administración oral. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

[0139] La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 – 100 mg / kg de peso corporal / día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

[0140] También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

4.2. Coadministración con uno o más de otros agentes terapéuticos

[0141] Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar esa afección. Como se utiliza en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[0142] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar

una enfermedad o afección descrita que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este y coadministrar simultánea o secuencialmente una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como los descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el método incluye la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, el método incluye la coadministración de dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, la combinación del compuesto descrito y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúa de forma sinérgica.

[0143] Un compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado se usa como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben poca sensibilidad a la radioterapia.

[0144] Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, tomando la posible terapia de combinación en forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos siendo escalonados o administrados independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención puede además administrarse especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes de riesgo.

[0145] Se pueden administrar uno o más agentes terapéuticos por separado de un compuesto o composición de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, uno o más de otros agentes terapéuticos pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como un régimen de dosificación múltiple, uno o más agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, por ejemplo, dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 o 24 horas entre sí. En algunas formas de realización, se administran uno o más de otros agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención como un régimen de dosificación múltiple con un intervalo de más de 24 horas.

[0146] Como se utiliza en este documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con uno o más de otros agentes terapéuticos de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, uno o más de otros agentes terapéuticos y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0147] La cantidad de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, una composición de la invención debe formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 y 100 mg / kg de peso corporal / día de un compuesto de la invención.

[0148] En aquellas composiciones que comprenden uno o más de otros agentes terapéuticos, uno o más de otros agentes terapéuticos y un compuesto de la invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de uno o más agentes terapéuticos en tales composiciones puede ser menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 1.000 µg / kg de peso corporal / día de uno o más de los otros agentes terapéuticos.

[0149] La cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos presentes en las composiciones de esta invención puede no ser mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos en las composiciones descriptas actualmente variará de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos se administran en una dosis de aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, %, o aproximadamente el 95% de la cantidad administrada normalmente para ese agente. Como se utiliza en el presente documento, la frase "administrado normalmente" significa la cantidad de un agente terapéutico aprobado por la FDA para la dosificación según el prospecto de la etiqueta de la FDA.

[0150] Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticas de estos, también pueden incorporarse en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra forma de realización de la presente invención.

4.2.1. Otros agentes terapéuticos ejemplares

[0151] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). En algunas formas de realización, un inhibidor de PARP se selecciona de olaparib (Lynparza®, AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); niraparib (Zejula®, Tesaro); talazoparib (MDV3800 / BMN 673 / LT00673, Medivation / Pfizer / Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[0152] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). En algunas formas de realización, un inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat (Zolinza®, Merck); romidepsina (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

[0153] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK4 / CDK6. En algunas formas de realización, un inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib (Ibrance®, Pfizer); ribociclib (Kisqali®, Novartis); abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

[0154] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la quinasa fosfatidilinositol 3 (PI3K). En algunas formas de realización, un inhibidor de PI3K se selecciona de idelalisib (Zydelig®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech / Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech / Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Suiza); y TGR1202 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

[0155] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un agente

terapéutico a base de platino, también denominado platinos. Los platinos provocan entrecruzamiento del ADN, de modo que inhiben la reparación y/o la síntesis del ADN, principalmente en células de reproducción rápida, como las células cancerosas. En algunas formas de realización, un agente terapéutico basado en platino se selecciona de cisplatino (Platinol®, Bristol–Myers Squibb);

5 carboplatino (Paraplatin®, Bristol–Myers Squibb; también, Teva; Pfizer); oxaliplatino (Eloxitin® Sanofi–Aventis); nedaplatino (Aqupla®, Shionogi), picoplatino (Poniard Pharmaceuticals); y satraplatino (JM–216, Agennix).

[0156] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un compuesto de taxano, que provoca la rotura de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. En

10 algunas formas de realización, un compuesto de taxano se selecciona de paclitaxel (Taxol®, Bristol–Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi–Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®; Abraxis / Celgene), cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi–Aventis) y SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[0157] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor

15 de nucleósidos o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, la síntesis de proteínas, la replicación celular o inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente.

[0158] En algunas formas de realización, un inhibidor de nucleósidos se selecciona de trabectedina (agente alquilante de guanidina, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva

20 Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco para el agente alquilante 5–(3–metiltriazén–1–il)–imidazol–4–carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck); inyección de citarabina (ara–C, análogo de citidina antimetabólico, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CeeNU®, Bristol–Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo de pirimidina nucleósido de citidina, Vidaza®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina)

25 (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para el agotamiento de la asparagina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Jevtana®, Sanofi–Aventis); capacetrina (inhibidor de timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado

30 de mecloretamina bifuncional, que se cree que forma enlaces cruzados de ADN entre cadenas, Treanda®, Cephalon / Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Ixempra®, Bristol–Myers Squibb); nelarabina (profármaco de análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de la ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo

de la desoxicitidina, Clolar®, Sanofi–Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósido basado en timidina e inhibidor de timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[0159] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de quinasa o antagonista de VEGF–R. Los inhibidores de VEGF e inhibidores de quinasa aprobados
 5 útiles en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech / Roche) un anticuerpo monoclonal anti–VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti–VEGFR–2 y ziv–aflibercept, también conocido como VEGF Trap (Zaltrap®, Regeneron / Sanofi). Inhibidores de VEGFR, tales como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); inhibidores de Raf, tales como sorafenib (Nexavar®,
 10 Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech / Roche); inhibidores de MEK, tales como cobimetanib (Cotellic®, Exelexis / Genentech / Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); inhibidores de la tirosina quinasa Bcr–Abl, tales como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, Bristol–Myers Squibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de Her2 y EGFR, tales
 15 como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech / Roche / Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de c–Met y VEGFR2, tales como cabozantinib (Cometriq®, Exelexis); e inhibidores de quinasas múltiples, tales como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); inhibidores de ALK, tales como
 20 crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech / Roche); inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, tales como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics / Janssen); e inhibidores del receptor Flt3, tales como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

[0160] Otros inhibidores de quinasas y antagonistas de VEGF–R que están en desarrollo y pueden usarse en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer /
 25 Novartis); lucitanib (Clovis Oncology); dovitinib (TKI258, Novartis); Chiauianib (Chipscreen Biosciences); CEP–11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI–272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il–Yang Pharmaceuticals, Corea del Sur); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP–547,632 (Pfizer); foretinib (Exelexis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen / Takeda).

[0161] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa. En algunas formas de realización, un inhibidor de mTOR es everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

[0162] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor

de la proteasoma. Los inhibidores de proteasoma aprobados útiles en la presente invención incluyen bortezomib (Velcade®, Takeda); carfilzomib (Kymprolis®, Amgen); e ixazomib (Ninlaro®, Takeda).

[0163] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un antagonista del factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), o factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF
5 aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®; Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen cetuximab (Erbix®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca).

[0164] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la aromatasa. En algunas formas de realización, un inhibidor de la aromatasa se selecciona de exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazol (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

[0165] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un antagonista de la ruta del erizo. Los inhibidores de la ruta del erizo aprobados que pueden usarse en la presente
15 invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

[0166] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del ácido fólico. Los inhibidores de ácido fólico aprobados útiles en la presente invención incluyen
20 pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

[0167] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor 4 de quimiocinas CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 que se están estudiando y que pueden ser útiles en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

[0168] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH que se están estudiando y que pueden usarse en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[0169] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la arginasa. Los inhibidores de arginasa en estudio que pueden usarse en la presente invención incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

[0170] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa que se están estudiando y que pueden usarse en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

5 [0171] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas en la superficie celular de las células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que pueden usarse en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech / BiogenIddec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e Yttrium-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals);
 10 daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (anti-glicolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionado con emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotin (conjugado de fármaco anti-CD30, Adcetris®, Seattle Genetics).

15 [0172] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados útiles en la presente invención incluyen irinotecán (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecan (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de la topoisomerasa que se están estudiando y que pueden usarse en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

20 [0173] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de proteínas antiapoptóticas, como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie / Genentech); y blinatumomab (Blinicyto®, Amgen). Otros agentes terapéuticos dirigidos a proteínas apoptóticas que se han sometido a pruebas clínicas y pueden usarse en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-
 25 263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

[0174] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógenos aprobados útiles en la presente invención incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas / Medivation); los inhibidores aprobados de la síntesis de andrógenos incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor / Ortho);
 30 antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degarelix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[0175] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), que interfiere con la síntesis o actividad de los estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli

Lilly).

[0176] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la resorción ósea. Un terapéutico aprobado que inhibe la resorción ósea es el denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, previene la unión a su receptor RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos, sus precursores, y las células gigantes similares a los osteoclastos, que intervienen en patologías de los huesos en tumores sólidos con metástasis óseas. Otras terapias aprobadas que inhiben la resorción ósea incluyen los bisfosfonatos, tales como el ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

[0177] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras primarias de p53, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas de supresión de p53 que se están estudiando y que pueden usarse en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido grapado que se une equipotentemente y altera la interacción de MDMX y MDM2 con p53. El ALRN-6924 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la LMA, el síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y el linfoma periférico de células T (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[0178] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFβ). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta que se están estudiando y que pueden usarse en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está probando en la clínica para el tratamiento de varios cánceres, incluidos los de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, cáncer de próstata y renal (NCT 02947165). En algunas formas de realización, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se está estudiando para el melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCT02581787). Además, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, tal como se describe en Connolly *et al.* (2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978. Un compuesto terapéutico que se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA - anteriormente MSB0011459X), que es un compuesto de trampa anti-PD-L1 / TGFβ biespecífico (NCT02699515) y (NCT02517398). El M7824 está compuesto por un anticuerpo IgG1 completamente humano contra PD-L1 fusionado al dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que funciona como una "trampa" de TGFβ.

[0179] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos se selecciona de glembatumumab vedotin-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo anti-glicoproteína NMB (gpNMB) (CR011) unido al MMAE citotóxico. La gpNMB es una proteína

sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados con la capacidad de metástasis de las células cancerosas.

[0180] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un compuesto antiproliferativo. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, aunque no a modo de limitación, inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos / disminuyendo la actividad de una proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina / clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[0181] El término "inhibidor de aromatasa" como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, aunque no a modo de limitación, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, sin esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetokonazol, vorozol, fadrozol y letrozol. El exemestano se comercializa con el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa con el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de

hormonas, tales como tumores de mama.

[0182] El término "antiestrógeno", como se utiliza en este documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, aunque no a modo de limitación, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el nombre comercial Evista™. Fulvestrant se puede administrar con el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos al receptor de estrógeno, tales como tumores de mama.

[0183] El término "anti-andrógeno", como se utiliza en este documento, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, aunque no a modo de limitación, bicalutamida (Casodex™). El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar con el nombre comercial Zoladex™.

[0184] El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptoteciano y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148. La irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Camptosar™. Topotecán se comercializa con el nombre comercial Hycamptin™.

[0185] El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, las antraciclinas tales como doxorubicina (incluida la formulación liposomal, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial de Etopophos™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol La doxorubicina se comercializa con el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirubicina se comercializa con el nombre comercial Farmorubicin™. Se comercializa la idarrubicina. bajo el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial de Novantron.

[0186] El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a estabilizadores de microtúbulos, compuestos desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulinas que incluyen, aunque no a modo de limitación, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolida; cochicina y epotilonas y sus derivados. El paclitaxel se comercializa con el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial Taxotere™. El

sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial de Vinblastin R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa con el nombre comercial Farmistin™.

[0187] El término "agente alquilante" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial Holoxan™.

[0188] El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, aunque no a modo de limitación, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

[0189] El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, aunque no a modo de limitación, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar™.

[0190] El término "compuesto de platino" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Carboplat™. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Eloxatin™.

[0191] El término "compuestos dirigidos / disminuyendo una actividad de proteína o lípido quinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; o compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, proteína tirosina quinasa y/o serina y/o inhibidores de treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tales como a) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa de IGF-Receptor I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se

dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Axl; f) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit / SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de las

5 tirosina quinasas del receptor C-kit, que son parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión

10 génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que se dirigen a disminuir o inhibir la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia

15 Raf de serina / treonina quinasas, miembros de MEK, SRC, JAK / pan-JAK, FAK, PDK1, PKB / Akt, Ras / MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y familia TEC, y/o miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) que incluyen derivados de estaurosporina, tales como midostaurina. Los ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofofina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531 / LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor

20 de CDK); k) los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec TM) o tirfostina como Tirfostina A23 / RG- 50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556,

25 AG957 y adafostina (éster adamantílico del ácido 4-[[[2,5-dihidroxifenil)-metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son

30 especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores de tirosina quinasas de EGF, como el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin TM), cetuximab (Erbix TM), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6. 4, E2.11, E6.3 o E7.6.3 y derivados de 7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos

que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos dirigidos, disminuyendo o inhibiendo la actividad quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1 / JAK2 / JAK3 / TYK2 y / o pan-JAK), incluyendo, aunque no a modo de limitación, PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de PI3 quinasa (PI3K), incluidos, entre otros, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de las rutas de la proteína hedgehog (Hh) o del receptor suavizado (SMO), que incluyen, entre otros, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

[0192] El término "inhibidor de PI3K" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de las fosfatidilinositol-3-quinazas, que incluyen, aunque no a modo de limitación, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, aunque no a modo de limitación, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib.

[0193] El término "inhibidor de Bcl-2" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína del linfoma 2 de células B (Bcl-2), incluyendo, aunque no a modo de limitación, ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogossypol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y sus análogos), inhibidores duales de Bcl-2 / Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals / Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos de este; ver WO2008118802), navitoclax (y análogos de este, ver US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos de este, ver WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan) y venetoclax. En algunas formas de realización, el inhibidor de Bcl-2 es un terapéutico de molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

[0194] El término "inhibidor de BTK", como se utiliza en este documento, incluye, aunque no a modo de limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK), incluidos, entre otros, AVL-292 e ibrutinib.

[0195] El término "inhibidor de SYK" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo

de limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa del bazo (SYK), incluidos, entre otros, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

[0196] En los documentos WO2008039218 y WO2011090760 se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK y condiciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención, la totalidad de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[0197] En los documentos WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846 se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de SYK y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con compuestos de esta invención.

[0198] Se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de PI3K y condiciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención en WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO20061228044, WO2005117029 y WO2005117029 en su totalidad que se incorporan aquí como referencia.

[0199] En los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 y WO2007070514 se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de JAK y condiciones tratables por dichos compuestos en combinación con compuestos de esta invención.

[0200] Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

[0201] Los ejemplos de inhibidores de proteasoma útiles para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, aunque no a modo de limitación, bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

[0202] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, como el ácido okadaico o un derivado de este.

[0203] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, aunque no a modo de limitación, ácido retinoico, α - γ - o δ -tocoferol o α - γ - o δ -tocotrienol.

[0204] El término inhibidor de ciclooxigenasa como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquil sustituido y derivados, tales como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, lumiracoxib.

[0205] El término "bisfosfonatos" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico se comercializa con el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico se comercializa con el nombre comercial Bonafos™. El ácido tiludrónico se comercializa con el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa con el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico se comercializa con el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico se comercializa con el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico se comercializa con el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico se comercializa con el nombre comercial Zometa™. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

[0206] El término "inhibidor de la heparanasa" como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, aunque no a modo de limitación, PI-88. El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza en este documento se refiere a una linfoquina o interferones.

[0207] El término "inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras", como H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa" como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). El término "inhibidor de la telomerasa" como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, como la telomestatina.

[0208] El término "inhibidor de metionina aminopeptidasa", como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, aunque no a modo de limitación, bengamida o un derivado de esta.

[0209] El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen, aunque no a modo de limitación, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

[0210] El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat

(AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

[0211] El término "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS. (Flt-3R); interferón, 1- β -D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

[0212] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores quinasas Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[0213] El término "inhibidores de HSP90" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradando, dirigiendo, disminuyendo o inhibiendo las proteínas cliente HSP90 a través de la ruta de la proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

[0214] El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en este documento incluye, aunque no a modo de limitación, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[0215] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con terapias estándar de leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412.

[0216] Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxiirribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los

compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos descritos en el documento US 6.552.065 que incluyen, entre otros, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, especialmente la sal lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina, como se utilizan en este documento, se refieren a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, aunque no a modo de limitación, la terapia de radiación y es conocida en la técnica. Ver Hellman, *Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., 4ª edición, vol. 1, págs. 248 – 275 (1993).

[0217] También se incluyen los quelantes de EDG y los inhibidores de la reductasa ribonucleótida. El término "aglutinantes de EDG", como se utiliza en este documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, como FTY720. El término "inhibidores de la reductasa ribonucleótida" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, entre otros, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la reductasa ribonucleótida son especialmente derivados de hidroxurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

[0218] También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tales como rhuMAb y RHUFAb, aptámero de VEGF tal como Macugen; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

[0219] La terapia fotodinámica como se utiliza en este documento se refiere a la terapia que usa ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir

cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero de sodio.

[0220] Los esteroides angiostáticos como se utilizan en este documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrasona y dexametasona.

[0221] Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolona y dexametasona.

[0222] Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, aunque no a modo de limitación, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; shRNA o siRNA; o compuestos diversos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

[0223] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

4.2.2. Agentes de inmunooncología ejemplares

[0224] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un agente inmunooncológico. Como se utiliza en el presente documento, el término "un agente inmunooncológico" se refiere a un agente que es eficaz para mejorar, estimular y/o regular positivamente las respuestas inmunitarias en un sujeto. En algunas formas de realización, la administración de un agente inmunooncológico con un compuesto de la invención tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de un cáncer.

[0225] Un agente inmunooncológico puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmunooncológicos biológicos incluyen, aunque no a modo de limitación, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas formas de realización, un anticuerpo monoclonal está humanizado o es humano.

[0226] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (que incluye un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (que incluye una coinhibidora) en las células T, ambos resultan en la amplificación de respuestas de

células T específicas de antígenos.

[0227] Algunas de las moléculas estimulantes e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de moléculas de TNF que se unen a miembros afines de la familia de receptores de TNF, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL / Apo2-L, TRAILR1 / DR4, TRAILR2 / DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR / Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, ABRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI / TL1A, TRAMP / DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotóxina α / TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, Linfotóxina α 1 β 2, FAS, FAS, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[0228] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es una citocina que inhibe la activación de las células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de las células T para estimular una respuesta inmune.

[0229] En algunas formas de realización, una combinación de un compuesto de la invención y un agente inmunooncológico puede estimular las respuestas de las células T. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de células T (por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmunitarios) como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de las células T como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[0230] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de los receptores inhibidores en las células NK o un agonista de los receptores activadores en las células NK. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de KIR, como lirilumab.

[0231] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agente que inhibe o agota los macrófagos o monocitos, incluidos, entre otros, antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11 / 70024, WO11 / 107553, WO11 / 131407, WO13 / 87699, WO13 / 119716, WO13 / 132044) o FPA-008 (WO11 / 140249; WO13169264; WO14 / 036357).

[0232] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico se selecciona de agentes

agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean la participación del receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1 / PD-1), reducen o inhiben el Treg (por ejemplo, utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab)) o por agotamiento ex vivo de microesferas anti-CD25), inhiben enzimas metabólicas como IDO, o revierten / previenen la energía o el agotamiento de las células T) y agentes que desencadenan la activación inmune innata y/o la inflamación en los sitios del tumor.

[0233] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas formas de realización, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo de CTLA-4 antagonista. En algunas formas de realización, un anticuerpo de CTLA-4 antagonista es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

[0234] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1.

En algunas formas de realización, se administra un antagonista de PD-1 por infusión. En algunas formas de realización, un agente de inmunooncología es un anticuerpo o una porción de unión a un antígeno de este que se une específicamente a un receptor de Muerte Programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas formas de realización, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo de PD-1 antagonista. En algunas formas de realización, un anticuerpo de PD-1 antagonista es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012 / 145493). En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

[0235] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas formas de realización, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo de PD-L1 antagonista. En algunas formas de realización, un anticuerpo PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010 / 077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007 / 005874) y MSB0010718C (WO2013 / 79174).

[0236] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas formas de realización, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo de LAG-3 antagonista. En algunas formas de realización, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10 / 19570, WO14 / 08218) o IMP-731 o IMP-321 (WO08 / 132601, WO009 / 44273).

[0237] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agonista de CD137

(4–1BB). En algunas formas de realización, un agonista de CD137 (4–1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas formas de realización, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF–05082566 (WO12 / 32433).

[0238] En algunas formas de realización, un agente de inmunooncología es un agonista de GITR.

- 5 En algunas formas de realización, un agonista de GITR es un anticuerpo agonista de GITR. En algunas formas de realización, un anticuerpo GITR es BMS–986153, BMS–986156, TRX–518 (WO006 / 105021, WO009 / 009116) o MK–4166 (WO11 / 028683).

[0239] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de la indolamina (2,3)–dioxigenasa (IDO). En algunas formas de realización, un antagonista de IDO se
10 selecciona de epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG–8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC–0919 (Genentech / Roche); PF–06840003 (Pfizer); BMS: F001287 (Bristol–Myers Squibb); Phy906 / KD108 (Phytoceutica); una enzima que descompone la quinurenina (Kynase, Kyn Therapeutics); y NLG–919 (WO09 / 73620, WO009 / 1156652, WO11 / 56652, WO12 / 142237).

- 15 [0240] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agonista de OX40. En algunas formas de realización, un agonista de OX40 es un anticuerpo agonista de OX40. En algunas formas de realización, un anticuerpo OX40 es MEDI–6383 o MEDI–6469.

[0241] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L. En algunas formas de realización, un antagonista de OX40L es un anticuerpo de OX40 antagonista.

- 20 En algunas formas de realización, un antagonista de OX40L es RG–7888 (WO06 / 029879).

[0242] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agonista de CD40. En algunas formas de realización, un agonista de CD40 es un anticuerpo agonista de CD40. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un antagonista de CD40. En algunas formas de realización, un antagonista de CD40 es un anticuerpo de CD40 antagonista. En algunas formas
25 de realización, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

[0243] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agonista de CD27. En algunas formas de realización, un agonista de CD27 es un anticuerpo agonista de CD27. En algunas formas de realización, un anticuerpo CD27 es varlilumab.

- [0244] En algunas formas de realización, un agente de inmunooncología es MGA271 (para B7H3)
30 (documento WO11 / 109400).

[0245] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimumab, avelumab, blinatumomab, BMS–936559, catumaxomab, durumabumabumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab,

ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

[0246] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar células T activadas reactivas a tumores y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número creciente de histologías tumorales, incluidos algunos tipos de tumores que de forma convencional no se han considerado sensibles a la inmunoterapia. Ver, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Medicina.* 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con CCR que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia anti-angiogénica previa.

[0247] En algunas formas de realización, el agente terapéutico inmunomodulador induce específicamente la apoptosis de las células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

[0248] En algunas formas de realización, un agente de inmunooncología es una vacuna contra el cáncer. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon / Valeant Pharmaceuticals), que ha sido aprobada para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (resistente a hormonas) asintomático o mínimamente sintomático; y *talimogene laherparepvec* (Imlygic®, BioVex / Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia viral oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en el melanoma. En algunas formas de realización, se selecciona un agente inmunooncológico de una terapia viral oncolítica tal como pexastimogén devacirepvec (PexaVec / JX-594, SillaJen / anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina quinasa (TK-) diseñado para expresar GM-LCR, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos tipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma de páncreas (NCT00998322); y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus

diseñado para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de células T, en cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados tales como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax / antes Oncos), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); Se estudiaron GL-ONC1 (GLV-1h68 / GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia diseñados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal) / beta-glucoronidasa o beta-gal / simportador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

[0249] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona de JX-929 (SillaJen / anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en TK y factor de crecimiento vaccinia diseñado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina al fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax / antes Oncos), agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos a mutaciones de RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus modificado designado: Ad5 / 3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que puede modificarse para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de células T CD8⁺ específica de antígeno.

[0250] En algunas formas de realización, un agente de inmuno-oncología es una célula T diseñada para expresar un receptor de antígeno quimérico, o CAR. Las células T diseñadas para expresar dicho receptor de antígeno quimérico se denominan células CAR-T.

[0251] Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que pueden derivarse de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena única (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de superficie celular, fusionados con endodominios que son el extremo funcional del receptor de células T (TCR), como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Tras la unión del antígeno, tales CAR se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

[0252] Por ejemplo, en algunas formas de realización, la célula CAR-T es una de las descritas en la patente US 8.906.682 (junio; incorporada aquí como referencia en su totalidad), que describe células CAR-T diseñadas para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión

antígeno (como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo del receptor de antígeno de células T (como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento del antígeno basándose en la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en células B malignas. Actualmente se están realizando más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en una amplia gama de indicaciones [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]

[0253] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico y (ROR γ t). ROR γ t es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y el mantenimiento de subconjuntos efectoros de tipo 17 de células T CD4⁺ (Th17) y CD8⁺ (Tc17), así como en la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17 tales como las células NK. En algunas formas de realización, un activador de ROR γ t es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

[0254] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor de tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 como SD-101 (Dynavax). El SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de células B, foliculares y otros linfomas (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que pueden usarse en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02124850) y cáncer de ovario (NCT02431559).

[0255] Otros agentes inmuno-oncológicos que pueden usarse en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102 / BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

[0256] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo toll y un activador de ROR γ t.

[0257] En algunas formas de realización, un agente terapéutico inmunoestimulador es la interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). La rhIL-15 se ha probado en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y las leucemias (NCT02689453). En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es la interleucina

12 humana recombinante (rhIL-12). En algunas formas de realización, un inmunoterapéutico basado en IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis / Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena complejizada con la proteína de unión a IL-15 soluble, cadena alfa del receptor IL-15 (IL15: sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas formas de realización, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124.

[0258] En algunas formas de realización, se selecciona un agente inmunooncológico de aquellos descritos en Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," *Cancer Therapy* **2015**, Vol. 14, páginas 603-622, cuyo contenido fue agregado en su totalidad al presente a modo de referencia. En algunas formas de realización, se selecciona un agente inmunooncológico de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams ET. AL. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es una molécula pequeña dirigida a una diana inmunooncológica seleccionada de la lista en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET. AL. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agente molecular pequeño seleccionado de aquellos de la lista en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET. AL.

[0259] En algunas formas de realización, se selecciona un agente inmunooncológico de los agentes inmunooncológicos moleculares pequeños descritos en Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, Vol. 28, páginas 319-329, cuyo contenido fue agregado en su totalidad al presente a modo de referencia. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un agente dirigido a las vías que se describen en Peter L. Toogood.

[0260] En algunas formas de realización, se selecciona un agente inmunooncológico de aquellos descritos en Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", *PLoS ONE* 12(8): e0183390, cuyo contenido fue agregado en su totalidad al presente a modo de referencia. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T (BiTE®). En algunas formas de realización, un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T es un constructo de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas formas de realización, un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T (BiTE®) es un constructo de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas formas de realización, un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T (BiTE®) activa los linfocitos T. En algunas formas de realización, un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T activa las células T, que liberan citoquinas que inducen

la regulación positiva de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en las células espectadoras. En algunas formas de realización, las células espectadoras se encuentran en tumores sólidos. En algunas formas de realización, un constructo de anticuerpo ligador biespecífico de células T (BiTE®), activa las células T cuyo resultado es la inducción de la lisis de las células espectadoras. En algunas formas de realización, las células espectadoras se encuentran en tumores sólidos. En algunas formas de realización, las células espectadoras que están siendo lisadas se encuentran próximas a las células T activadas por BiTE. En algunas formas de realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas de antígeno negativo asociadas a tumores (TAA). En algunas formas de realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas para EGFR. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es una célula T infiltrante del tumor expandido *ex vivo*. En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un constructo de anticuerpo biespecífico o son receptores de antígenos quiméricos (CARs) que se conectan directamente a los linfocitos T con antígenos de superficie asociados al tumor (TAAs).

Ejemplificación de los inhibidores de punto de control inmunitario

[0261] En algunas formas de realización, un agente inmunooncológico es un inhibidor de punto de control inmunitario como se describe en el presente documento.

[0262] El término “inhibidor de punto de control” como aquí se utiliza se refiere a agentes útiles para evitar que las células cancerosas evadan el sistema inmunitario del paciente. Uno de los mecanismos más importantes de subversión de inmunidad antitumoral se conoce como “agotamiento de linfocitos T” que es el resultado de la exposición crónica a antígenos que han desencadenado la regulación positiva de los receptores inhibitorios. Dichos receptores inhibitorios sirven de puntos de control inmunitario para la prevención de reacciones inmunes incontroladas.

[0263] Los receptores PD-1 y los coinhibitorios como por ejemplo el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el linfocito atenuante B y T (BTLA; CD272), la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (Tim-3), el gen 3 de activación linfocitaria (Lag-3; CD223) y otros, se los refiere con frecuencia como reguladores de punto de control inmunitario. Actúan como “porteros” moleculares que permiten que la información extracelular dicte si la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben proceder.

[0264] En algunas formas de realización, un inhibidor de punto de control inmunitario es un anticuerpo para PD-1. PD-1 se une al receptor 1 de la muerte celular programada (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibitorio PD-1, anulando de esta manera la capacidad de los tumores de suprimir la respuesta inmune antitumoral del huésped.

5 [0265] En un aspecto, el inhibidor de un punto de control es un tratamiento biológico o una molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente de humano, una proteína fusionada o una combinación de ellos. En un aspecto más preciso, el inhibidor de un punto de control inhibe una proteína de un punto de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PDI, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, la familia
10 de ligandos B-7 o una combinación de ellas. En un aspecto adicional, el inhibidor de un punto de control interactúa con un ligando de una proteína de un punto de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PDI, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, la familia de ligandos B-7 o una combinación de ellas. En un
15 aspecto, el inhibidor de un punto de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de células T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de estos elementos. En un aspecto más preciso, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC).

20 [0266] Los inhibidores de punto de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de una manera estadísticamente significativa las vías inhibitorias del sistema inmunitario. Dichos inhibidores pueden incluir inhibidores moleculares pequeños o pueden incluir anticuerpos o fragmentos que se unen a sus antígenos, que se unen a los receptores de punto de control inmunitario o los bloquean o inhiben, o anticuerpos que se unen a los ligandos de los receptores de punto de control inmunitario o los bloquean o inhiben. De manera ilustrativa, pero no a modo de limitación, las moléculas de los puntos de control que pueden ser destinadas al bloqueo o la inhibición CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (que pertenece a la familia de la molécula CD2 y se expresa en todas las NK, $\gamma\delta$, y en las células T de memoria CD8⁺ ($\alpha\beta$)), CD160 (también denominadas BY55), CGEN-15049, quinasas CHK 1 y CHK2, A2aR, y distintos ligandos
25 de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, aunque no a modo de limitación, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores de puntos de control incluyen anticuerpos, o fragmentos que se unen a su antígeno, otras proteínas de unión, tratamientos biológicos, o moléculas pequeñas que se unen a CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049 y bloquean o inhiben la
30

actividad de uno o más de estos elementos. De manera ilustrativa, los inhibidores de punto de control incluyen Tremelimumab (anticuerpo de bloqueo CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PD1), CT-011 (anticuerpo anti-PD1), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDL1), BMS-936559 (anticuerpo anti-PDL1), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDL1), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDL1), e ipilimumab (inhibidor del punto de control anti-CTLA-4). Los ligandos de las proteínas de punto de control incluyen, pero no a modo de limitación, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

[0267] En formas particulares de realización, el inhibidor de punto de control inmunitario se selecciona entre un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1 y un antagonista CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor de punto de control se selecciona del grupo compuesto de nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®) y pembrolizumab (Keytruda®). En algunas formas de realización, el inhibidor de punto de control se selecciona entre nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); y atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

[0268] En algunas formas de realización, el inhibidor de punto de control se selecciona del grupo compuesto de lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®) y tremelimumab.

[0269] En algunas formas de realización, un inhibidor de punto de control inmunitario es REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 probado en pacientes que padecen carcinoma de células basales (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma de células escamosas de la piel (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para linfoma difuso de células B grandes y mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo anti-PD-L1 de IgG1 completamente humano, en ensayos clínico para cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer gástrico; o PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibitorio que se une a PD-1, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de seno triple negativo y tumores sólidos metastásicos o avanzados. Tremelimumab (CP-675,206; Astrazeneca) en un anticuerpo monoclonal completamente humano contra CTLA-4 que ha sido estudiado en ensayos clínicos para un número de indicaciones; que incluyen: mesotelioma, cáncer colorrectal,

cáncer de riñón, cáncer de seno, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer pancreático, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer metastásico de hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer anaplásico metastásico de tiroides, cáncer urotelial, cáncer de trompa de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejido blando y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se encuentra en estudio en ensayos clínicos de fase I para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

[0270] En algunas formas de realización, el inhibidor de punto de control es un inhibidor de la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que pueden utilizarse en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesaro) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se encuentra siendo estudiado en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se encuentra siendo estudiado en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se encuentra siendo estudiado en malignidades avanzadas (NCT02608268).

[0271] En algunas formas de realización, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de inmunorreceptores de células T con dominios Ig e ITIM, o de TIGIT, un receptor inmunitario de ciertos linfocitos T y células NK. Los inhibidores de TIGIT que pueden utilizarse en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

[0272] En algunas formas de realización, el inhibidor de punto de control es un inhibidor del Gen 3 de activación linfocitaria (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que pueden utilizarse en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 y IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se encuentra siendo estudiado en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), es también un anticuerpo anti-LAG-3, y está siendo estudiado en neoplasias malignas (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, en estudio para melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de seno metastásico (NCT00349934).

[0273] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos que incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo agonista anti-OX40, en cáncer metastásico de riñón (NCT03092856) y neoplasmas y tipos de cáncer avanzados (NCT02554812;

NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo agonista anti-OX40, en ensayos clínicos de fase I (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo agonista anti-OX40, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo agonista anti-OX40 (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes que padecen cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de seno (NCT01862900), cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer metastásico de próstata (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) un anticuerpo agonista anti-OX40, en tipos de cáncer avanzados (NCT02737475).

[0274] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también denominados 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer) un anticuerpo agonista anti-CD137, en linfoma difuso de células B grandes (NCT02951156) y en neoplasmas y tipos de cáncer avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo agonista anti-CD137, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).

[0275] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics) un anticuerpo agonista anti-CD27, en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

[0276] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por corticoides (GITR). Los agonistas de GITR que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-GITR, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo agonista anti-GITR, en linfoma y tumores sólidos (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo agonista anti-GITR, en tipos de cáncer avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo agonista anti-GITR, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula hexamérica agonista de ligando GITR con un dominio Fc de IgG1 humana, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

[0277] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de coestimuladores inducibles de células T (ICOS, también conocidos como CD278). Los agonistas de ICOS que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609

(Merck), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en fase I (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en fase I (NCT02904226).

[0278] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen inhibidores del receptor tipo IgG de células asesinas. Los inhibidores de KIR que se encuentran
 5 siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263), y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); y IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a los tres dominios de la cola
 10 citoplásmica larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

[0279] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen inhibidores de CD47 de la interacción entre CD47 y la proteína reguladora de señales alfa (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen
 15 ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y evita la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase I (NCT03013218); la TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada al unir el dominio de unión a CD47 N terminal de SIRPa con el dominio Fc de IgG1 humana, que actúa al unirse a CD47 de humano y evita la emisión de señales del tipo “no me comas” a los macrófagos, que se encuentra
 20 en ensayos clínicos de fase I (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasmas colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

[0280] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se encuentran siendo estudiados en ensayos
 25 clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

[0281] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de proteína estimuladora de genes de interferón (STING, también conocida como proteína
 30 transmembrana 173, o TMEM173). Los agonistas de STING que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en fase I (NCT02675439 y NCT03172936).

[0282] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen

- inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor molecular pequeño de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer pancreático, tipos de cáncer avanzados y metastásicos (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, tumor de estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); and IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer pancreático (NCT03153410), melanoma (NCT03101254), y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloxi]-piridina-2-carboxílico ácido metilamino, Novartis), un inhibidor de CSF1R disponible en presentación oral, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).
- [0283] Los inhibidores de punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen inhibidores del receptor NKG2A. los inhibidores del receptor NKG2A que se encuentran siendo estudiados en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasmas de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).
- [0284] En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario es elegido de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

5. Usos

- [0285] Los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de eIF4E o un mutante de eIF4E.
- [0286] La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de eIF4E, o un mutante de eIF4E, puede ser estudiado *in vitro*, *in vivo* o en un cultivo celular. Los estudios *in vitro* incluyen ensayos para determinar la inhibición de eIF4E, o un mutante de eIF4E. Los ensayos alternativos *in vitro* analizan de manera cuantitativa la capacidad del inhibidor para unirse a eIF4E.
- Las condiciones detalladas para el estudio de un componente utilizado como un inhibidor de eIF4E, o un mutante de eIF4E, en la presente invención se exponen en los siguientes ejemplos.
- [0287] Los compuestos proporcionados son inhibidores de eIF4E y por consiguiente son útiles para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de eIF4E. Por lo tanto, en formas de realización particulares, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por eIF4E que comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una composición aceptada farmacéuticamente a un paciente que lo necesite. En formas de realización particulares, un trastorno mediado por eIF4E es un tipo de cáncer mediado por eIF4E. En algunas formas de realización, un tipo de cáncer mediado por eIF4E se selecciona entre los siguientes tipos: cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, glioblastoma, sarcomas,

melanoma, cáncer de próstata y linfomas. En algunas formas de realización, el cáncer mediado por eIF4E es del tipo de cáncer de mama.

[0288] Como se utiliza en el presente documento, los términos “tratamiento” y “tratar” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de una enfermedad o un trastorno, o uno o más de sus síntomas o inhibir su progresión, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento puede llevarse a cabo luego de la aparición de uno o más síntomas. En algunas formas de realización, el tratamiento puede llevarse a cabo en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede ser administrado en un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de la descripción de los síntomas y/o a la luz de la genética u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse luego de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para evitar o retrasar la recurrencia de la enfermedad.

[0289] Como se utiliza en el presente documento, los términos trastornos, enfermedades o afecciones “mediadas por eIF4E” hacen referencia a cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la cual eIF4E, o un mutante de eIF4E, muestra cumplir una función que incluye, pero no a modo de limitación, un trastorno proliferativo celular. En algunas formas de realización, un trastorno proliferativo celular es un tipo de cáncer como se describe en el presente documento.

Cáncer

[0290] El cáncer incluye, en algunas formas de realización, sin limitación, leucemias, (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), vera policitemia, linfoma (por ejemplo, la enfermedad de Hodking o la enfermedad de no Hodking), macrobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, enfermedad de cadenas pesadas, y tumores sólidos como los sarcomas o carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como

glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringeoma, ependimoma, pinealoma, hemanglioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, shwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).

[0291] En algunas formas de realización, el cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringeoma, ependimoma, pinealoma, hemanglioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, shwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).

[0292] En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo de neuroma acústico, atrocitoma (por ejemplo, astrocitoma pilocítico de grado 1, astrocitoma de bajo grado de grado 2, astrocitoma anaplásico de grado 3 o glioblastoma (GBM) de grado 4), cordoma, linfoma CNS, craneofaringioma, glioma de tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglio, tumores pituitarios, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) o shwannoma. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer que se presenta más comúnmente en niños que en adultos, como el glioma de tronco encefálico, craneofaringeoma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivo (PNET) o tumor rabdoide. En algunas formas de realización, el paciente es un adulto humano. En algunas formas de realización, el paciente es un niño o un paciente pediátrico.

[0293] El cáncer incluye, en otra forma de realización, sin limitación, mesotelioma, cáncer hepatobiliar (ducto hepático y biliar), cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma intraocular o cutáneo, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de testículo, leucemia aguda o crónica, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, linfoma no Hodgkin, tumores vertebrales del axis, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los tipos de cáncer precedentes.

[0294] En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona entre carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario o de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso

papilar o carcinoma seroso papilar de útero (UPSC), cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de vesícula, hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de hueso y de tejido blando, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de tiroides anaplásico, adenoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma del ducto pancreático o adenocarcinoma pancreático, cáncer de estómago/gastrointestinal (GIST), linfoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), cáncer de glándulas salivales, glioma, o cáncer de cerebro; neurofibromatosis–1 asociada a tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST), macroglobulinemia de Waldentrom o meduloblastoma.

[0295] En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona entre los siguientes: carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar de útero (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de hueso y de tejido blando, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, adenoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma del ducto pancreático, glioma, neurofibromatosis–1 asociada a tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST); macroglobulinemia de Waldentrom; o meduloblastoma.

[0296] En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido, como por ejemplo un sarcoma, un carcinoma o un linfoma. Los tumores sólidos por lo general comprenden una masa anormal de tejido que normalmente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del siguiente grupo: carcinoma de células renales, o cáncer de riñón, carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado, melanoma; cáncer de seno, carcinoma colorrectal, o cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de pulmón, como por ejemplo cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, o cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar de útero (UPSC); cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de vesícula, hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de hueso y de tejido blando, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer de estómago/gastrointestinal (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), cáncer de glándulas salivales, glioma, o cáncer de cerebro; neurofibromatosis–1 asociada a tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST); macroglobulinemia de Waldentrom; o meduloblastoma.

[0297] En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del siguiente grupo: carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, carcinoma colorrectal, cáncer

colorrectal, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar de útero (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de hueso y de tejido blando, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma del ducto pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, cáncer de cerebro, neurofibromatosis–1 asociada a tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST); macroglobulinemia de Waldentrom; o meduloblastoma.

[0298] En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de los siguientes: carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar de útero (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de hueso y de tejidos blandos, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma del ducto pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, neurofibromatosis–1 asociada a tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST); macroglobulinemia de Waldentrom; o meduloblastoma.

[0299] En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo de carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo de hepatoblastoma. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de colon. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de recto. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de ovario, o carcinoma de ovario. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer epitelial de ovario. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de las trompas de Falopio. En algunas formas de realización, el cáncer es cistadenocarcinoma seroso papilar. En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma seroso papilar de útero (UPSC). En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo hepatocolangiocarcinoma. En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo sarcoma sinovial óseo y de tejidos blandos. En algunas formas de realización, el cáncer es rabdomiosarcoma. En algunas formas de realización, el cáncer es osteosarcoma. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de tiroides anaplásico. En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer pancreático, o carcinoma del ducto pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo glioma. En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST). En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo neurofibromatosis–1 asociada a MPNST. En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo meduloblastoma.

[0300] En algunas formas de realización, el tipo de cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor rabdoide/teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, astrocitoma, tumor de cerebro y de la médula espinal,

5 glioma de tronco encefálico, tumor rabdoide/teratoide atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de seno, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer del sistema nervioso central, cáncer cervical, cáncer infantil, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal,

10 craneofaringioma, linfoma de células T cutáneo, carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer del ducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal,

15 tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinativas, tumor de células germinativas de ovario, tumor tromboblastico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, cáncer de células de Lanherhans, linfoma Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, sarcoma Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de

20 laringe, leucemia, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular in situ (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, linfoma relacionado con el SIDA, macroglobulinemia, cáncer de seno masculino, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer metastásico escamoso de cuello con ocultación primaria, carcinoma de línea media con relación al gen NUT, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endócrina múltiple,

25 neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasma mieloproliferativa/mielodisplásica, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma, mieloma múltiple, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labio, cáncer

30 orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor pituitario, neoplasma de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de seno, linfoma del sistema nervioso central primario (CNS), cáncer de próstata, cáncer de

recto, cáncer de células renales, carcinoma de células renales de células claras, cáncer de pelvis renal, cáncer de uretra, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, 5 cáncer escamoso de cuello con ocultación primaria, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos supratentoriales primitivos, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uretra, cáncer de seno triple negativo (TNBC), tumor trofoblástico gestacional, cáncer inusual de sitio primario desconocido infantil, cáncer 10 de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenstrom, o tumor de Wilms. [0301] En formas de realización particulares, el cáncer se selecciona de los siguientes: cáncer de vejiga, cáncer de seno (inclusive el TNBC), cáncer cervical, cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), adenocarcinoma de esófago, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, leucemia (aguda y crónica), glioma de grado bajo, cáncer 15 de pulmón (adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas, inclusive), linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), melanoma, mieloma múltiple (MM), cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal (carcinoma de células renales claras y carcinoma de células papilares de riñón, inclusive) y cáncer de estómago.

[0302] En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo de cáncer de pulmón de células 20 pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros tipos de cáncer hematológicos.

[0303] En algunas formas de realización, el cáncer es del tipo de cáncer de pulmón de células 25 pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o AML.

[0304] La presente invención además divulga métodos y composiciones para la diagnosis, la 30 prognosis y el tratamiento de tipos de cáncer asociados a virus, incluyendo los tumores sólidos asociados al virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (HIV), los tumores sólidos incurables positivos del virus del papiloma humano (VPH) del tipo 16, y la leucemia de célula T en adultos, que es causada por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) y es una forma sumamente agresiva de leucemia de células T CD4+ que se caracteriza por la integración clonal de HTLV-I en las células leucémicas, (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); así como también los tumores asociados a virus en cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer cervical, cáncer de vagina, cáncer de vulva, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y carcinoma de células de Merkel (Véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; véase también

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>;
NCT02426892)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

[0305] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un tumor en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente un compuesto II o una sal farmacéutica o una combinación de estos elementos, y un agente inmunooncológico como se describe en la presente divulgación. En algunas formas de realización, el tumor constituye cualquiera de los tipos de cáncer descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, el tumor constituye melanoma. En algunas formas de realización, el tumor constituye cáncer de seno. En algunas formas de realización el tumor constituye cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el tumor constituye cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). En algunas formas de realización, el tumor constituye cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

[0306] En algunas formas de realización, el tumor es tratado de manera que detenga su crecimiento. En algunas formas de realización, el tumor es tratado de manera que reduzca su tamaño (por ejemplo, volumen o masa) en al menos 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 99% en relación con el tamaño del tumor antes del tratamiento. En algunas formas de realización, los tumores son tratados de manera que se reduzca la cantidad de tumores en el paciente en al menos 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 99% en relación con la cantidad de tumores antes del tratamiento.

[0307] Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente invención, pueden ser administrados utilizando, cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar un tipo de cáncer o disminuir su gravedad. La cantidad exacta que se requiere va a variar de sujeto a sujeto, en función de la especie, la edad y el estado general del paciente, la gravedad de la enfermedad o de la afección, el agente particular, su forma de administración y similares. Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se formulan preferentemente en unidades posológicas para facilitar la administración y unificar la toma. La expresión "unidad posológica" como se utiliza en el presente documento se refiere a la unidad físicamente separada de agente apropiada para el paciente en tratamiento. Se entenderá, sin embargo, que el manejo total diario de los compuestos y las composiciones será decidido por el médico a cargo dentro de los parámetros del juicio médico sensato. El nivel de dosis efectiva específica para cada paciente u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y su gravedad; la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, el peso, la salud en general, el sexo y el régimen alimentario del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y el grado de excreción del compuesto específico empleado, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados

en la combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en la práctica médica. El término “paciente”, como aquí se utiliza, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un humano.

5 [0308] Las composiciones farmacéuticamente aceptadas de la presente invención pueden administrarse a humanos y otros animales, por vía oral, rectal, parental, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, de manera tópica (mediante polvos, ungüentos, gotas), por vía bucal, por ejemplo, oral o espray nasal, o similares, según la gravedad de la enfermedad o el trastorno que está siendo tratado. En formas de realización particulares, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral en niveles de posología de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 10 aproximadamente 50 mg/kg y con preferencia de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg de peso del sujeto por día, una o más veces al día para obtener lo efectos terapéuticos deseados.

[0309] Las formas de posología líquida para administración por vía oral incluyen, pero no a modo de limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, siropes y elíxires 15 farmacéuticamente aceptados. En adición a los compuestos activos, las formas de posología líquida pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la práctica, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, glicol de propileno, 1,3–glicol de benzoato, dimetilformamida, aceites (en especial, aceite de algodón, de maní, de maíz, de 20 germen de trigo, de oliva, de castor y de sésamo), glicerol, tetrahidrofurfurilo, glicoles de polietileno, estéres de sorbitán de ácidos grasos y una mezcla de ellos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes como, por ejemplo, agentes humectantes, agentes suspensores y emulsionantes, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

[0310] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas estériles inyectables 25 u oleaginosas pueden formularse de acuerdo con lo que se conoce en la práctica utilizando agentes dispersores o humectantes y agentes suspensores aptos. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución estéril inyectable, suspensión o emulsión en un diluyente o solvente no tóxico parentalmente aceptado, por ejemplo, como una solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y solventas aptos que pueden ser utilizados se encuentra el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y 30 solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, los aceites fijos estériles son empleados de manera convencional como un medio de suspensión o un solvente. Por este motivo, cualquier aceite fijo suave puede ser utilizado, inclusive los mono– o diglicéridos. Asimismo, los ácidos grasos como por ejemplo el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0311] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, a través del filtrado

bacteriano o mediante la incorporación de agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de utilizarse.

5 [0312] Con el objetivo de prolongar el efecto de un compuesto aquí descrito, con frecuencia se desea ralentizar la absorción del compuesto aplicado mediante inyección subcutánea o intramuscular. Este efecto puede lograrse mediante la utilización de una suspensión líquida de material amorfo o cristalino con poca solubilidad en agua. El grado de absorción del compuesto depende entonces del grado de disolución que, a su vez, puede depender de la formulación cristalina y del tamaño del cristal. De manera alternativa, la absorción de un compuesto administrado por vía
10 parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formulaciones de depósito inyectables se crean al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como por ejemplo el de polilactida–poliglicólido. Según la velocidad del compuesto para polimerizar y de la naturaleza del polímero empleado en particular, el índice de liberación del compuesto puede ser controlado. Ejemplos de polímeros biodegradables
15 son poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al entrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0313] Las composiciones para la administración vaginal o rectal son preferentemente supositorios que pueden prepararse al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes aptos
20 que no produzcan irritación o portadores como por ejemplo la manteca de cacao, el glicol de polietileno o un supositorio de cera, sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal y que por lo tanto se derrite en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

[0314] Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen capsulas, comprimidos, pastillas, polvos y granulados. En dichas formas de posología sólida, el compuesto
25 activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente apto como el citrato de sodio, fosfato de dicalcio y/o a) rellenos como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes como el glicerol d) agentes desintegrantes como por ejemplo agar–agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico,
30 algunos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como la parafina, f) aceleradores de absorción como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como la caolinita y la bentonita y i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de ellos. En el caso de las cápsulas, los

comprimidos y las pastillas, la forma farmacéutica puede también incluir agentes intermediarios.

[0315] Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como relleno en cápsulas de gelatina dura y blanda utilizando dichos excipientes como la lactosa o azúcar de la leche, así como también los glicoles de polietileno de gran peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las pastillas y los granulados pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas como por ejemplo recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la práctica de formulaciones galénicas. Pueden contener de manera opcional agentes opacificantes y también pueden darse composiciones que liberen el ingrediente(s) activo(s) solamente, con preferencia, en una parte específica del tracto intestinal, o de manera opcional, que posean una liberación ralentizada. Ejemplo de composiciones embebidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina dura y blanda utilizando dichos excipientes como la lactosa o azúcar de la leche, así como también los glicoles de polietileno de gran peso molecular y similares.

[0316] Los compuestos activos también pueden aparecer en formas microencapsuladas con uno o más excipientes como se describió arriba. La forma farmacéutica sólida de los comprimidos, las grageas, las capsulas, las pastillas y los granulados pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas como por ejemplo recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la práctica de formulaciones galénicas. En dichas formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte como por ejemplo la sacarosa, la lactosa o el almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como lo es en la práctica normal, sustancias adicionales además de los diluyentes, por ejemplo, lubricantes de comprimidos y otros soportes de comprimidos como por ejemplo estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las pastillas, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes intermediarios. Pueden contener de manera opcional agentes opacificantes y también pueden darse composiciones que liberen el ingrediente(s) activo(s) solamente, con preferencia, en una parte específica del tracto intestinal, o de manera opcional, que posean una liberación ralentizada. Ejemplo de composiciones embebida que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0317] Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmicas de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, spray, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente apto y cualquier preservador o intermediario que sea requerido. Las

formulaciones oftálmicas, las gotas óticas y las gotas oftálmicas también se contemplan dentro de los parámetros de esta invención. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los cuales tienen la ventaja adicional de brindar la administración controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden realizarse mediante la

5 disolución o la dispensación del compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también pueden ser utilizados para aumentar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad puede controlarse ya mediante una membrana que controle la velocidad o al dispensar el compuesto en una matriz de polímeros o en gel.

[0318] Los siguientes ejemplos se muestran con fines ilustrativos solamente y no deben

10 interpretarse como una limitación a la presente invención de ninguna manera.

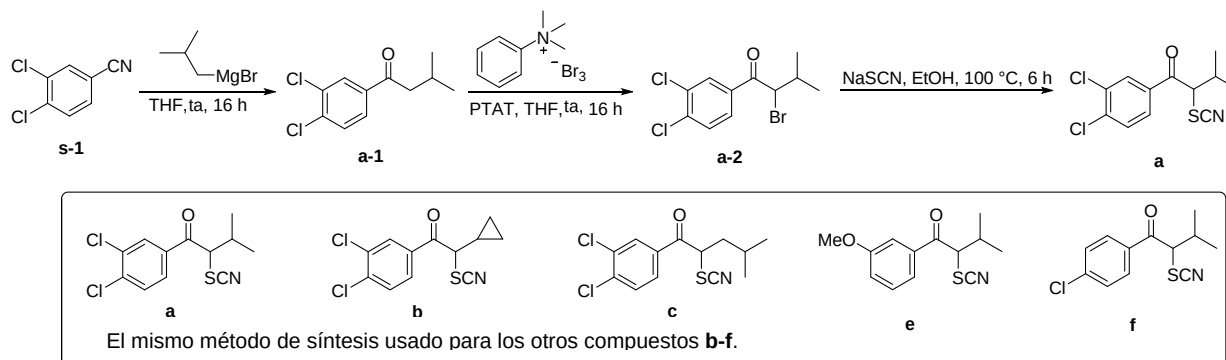
EJEMPLIFICACIÓN

[0319] Tal como se muestra en los Ejemplos a continuación, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales.

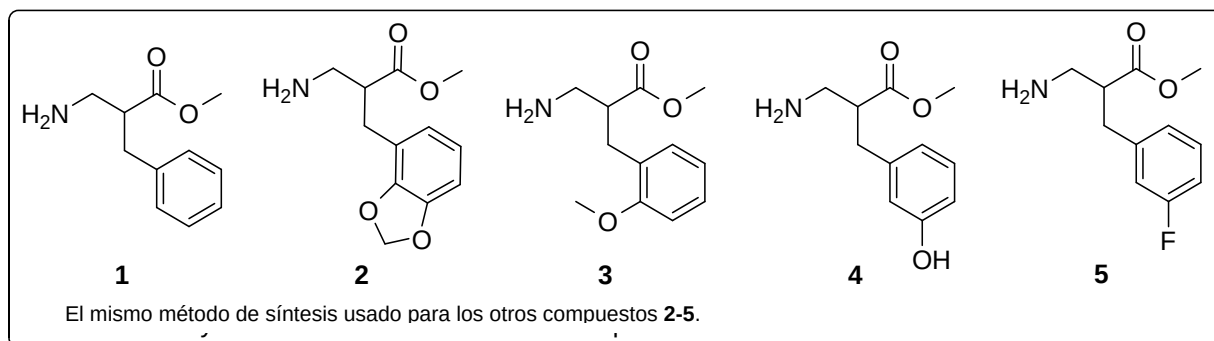
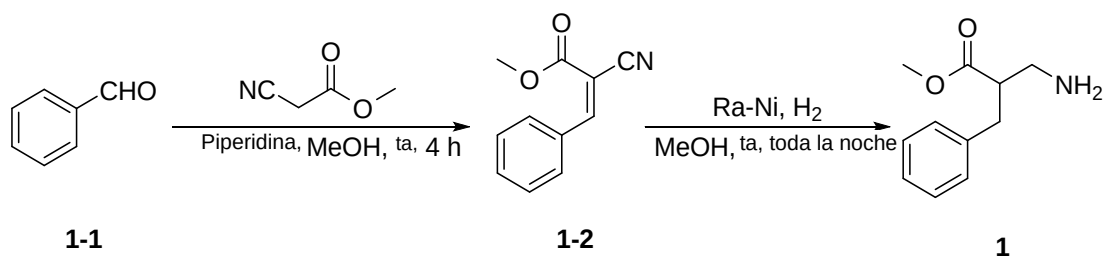
15 Se apreciará que, aunque los métodos generales muestran la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por el especialista en el arte, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe aquí.

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos I-1 a I-48

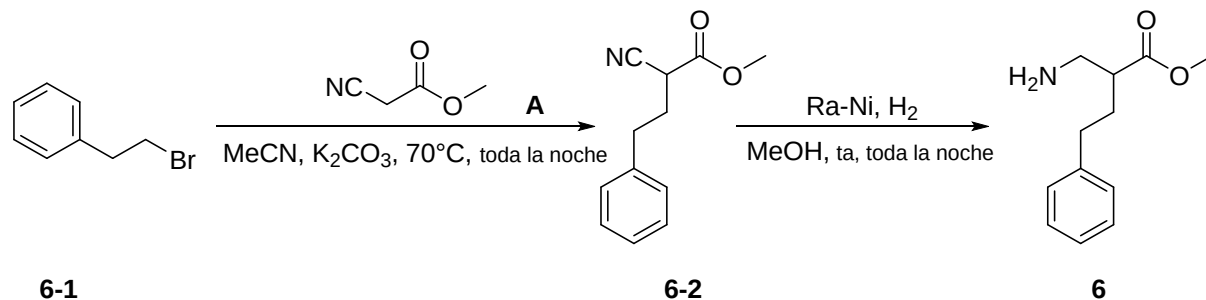
Esquema 1: Vía para a, b, c, e, f



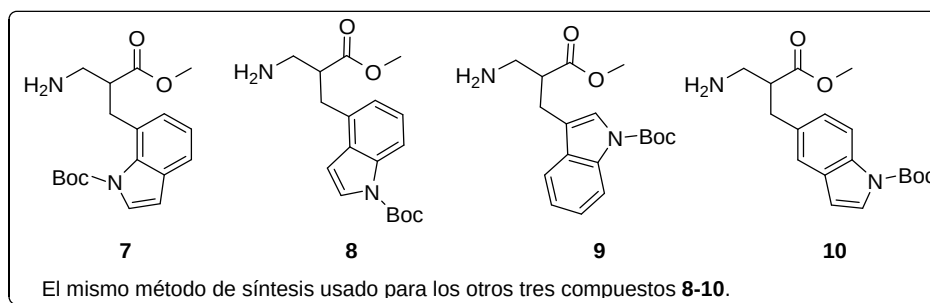
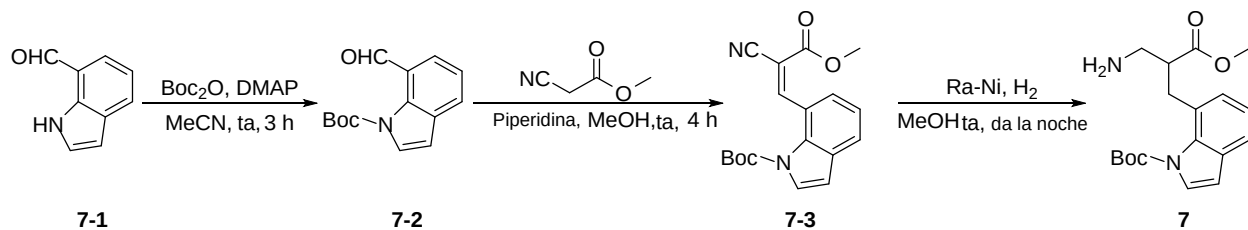
Esquema 2: Vía para 1, 2, 3, 4, 5

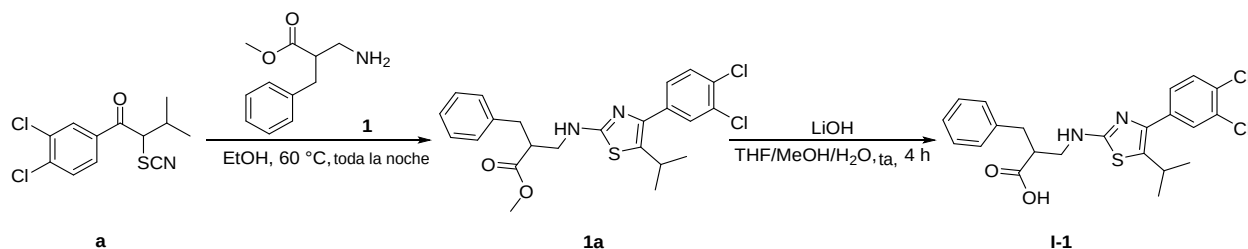


Esquema 3: Vía para el compuesto 6



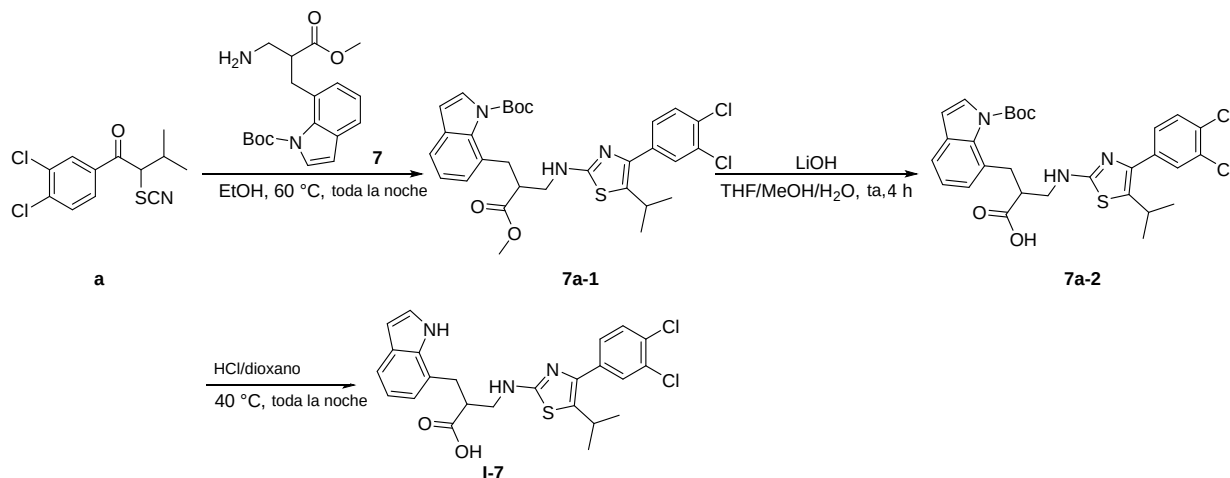
Esquema 4: Vía para 7, 8, 9, 10





El mismo método de síntesis usado para los otros compuestos **I-2 a I-6**, **I-11 a I-15**, **I-18 a I-23**, **I-28 a I-33**, **I-38 a I-43**

Esquema 6: Vía para **I-7 a I-10**, **I-16**, **I-17**, **I-24 a I-27**, **I-34 a I-37**, **I-44 a I-46**



El mismo método de síntesis usado para los otros compuestos **I-8 a I-10**, **I-16**, **I-17**, **I-24 a I-27**, **I-34 a I-37**, **I-44 a I-46**

[0320] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz).

5 Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

[0321] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

15

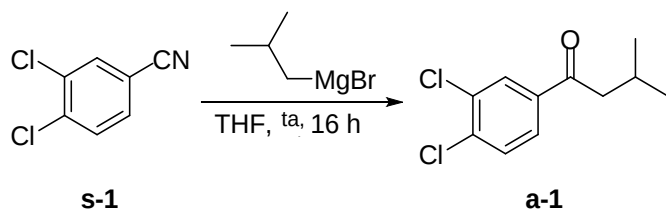
Método A (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA

0,05%] y 5% [CH₃CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH₃CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, y finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH₃CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

Método B (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH₃CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH₃CN + TFA 0,05%] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, y finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH₃CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min).

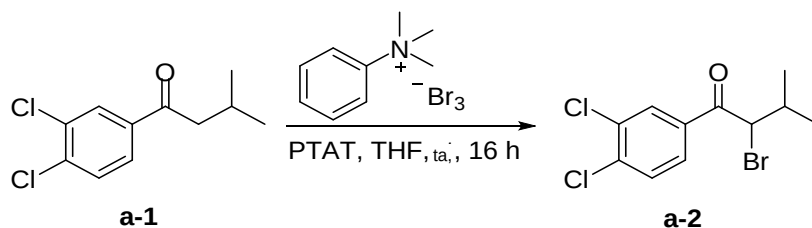
Método C (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; Fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] a 0% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 100% [CH₃CN] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, y finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min.).

Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–1)



[0322] A una solución de **s-1** (10,0 g, 58,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 87,1 ml, 87,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, y se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na₂SO₄, anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **a-1** (7,50 g, 55,8% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

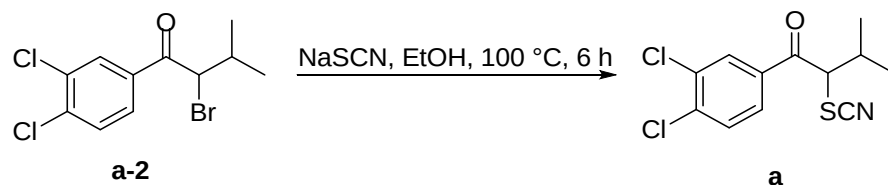
Síntesis de 2–bromo–1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–2)



[0323] Una mezcla de **a-1** (7,50 g, 32,5 mmol) y PTAT (18,3 g, 48,7 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el

residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, y se lavó con H₂O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **a-2** (10,1 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

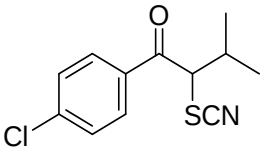
Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-2-tiocianatobutan-1-ona (**a**)



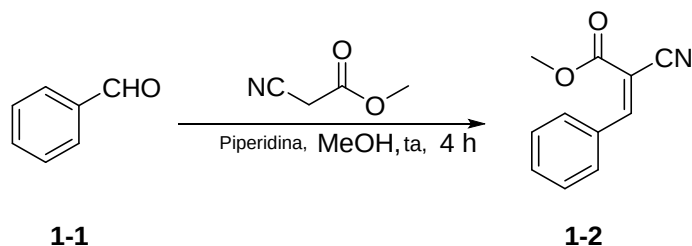
[0324] Una mezcla de **a-2** (10,1 g, 32,5 mmol) y NaSCN (5,26 g, 64,9 mmol) en EtOH (100,0 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **a** (5,32 g, 57,0% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Tabla 1-1: Datos de caracterización para los Compuestos a-f

Compuestos	Estructura química	LCMS
a		Método B , La pureza es 81,7%, Rt = 2,283 min; MS Calc.: 287,0; MS Hallada: 288,0 [M + H] ⁺ .
b		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,053 min; MS Calc.: 284,98; sin MS Hallada.
c		Método B , La pureza es 75,2%, Rt = 2,480 min; MS Calc.: 301,0; MS Hallada: 324,1 [M + Na] ⁺ .
e		Método B , La pureza es 90,1%, Rt = 1,947 min; MS Calc.: 249,1; MS Hallada: 250,2 [M + H] ⁺ .

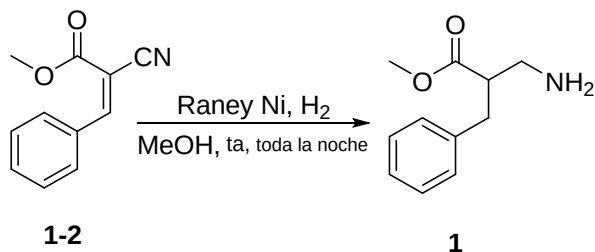
Compuestos	Estructura química	LCMS
f		Método B , La pureza es 97,7%, Rt = 2,296 min; MS Calc.: 253,03; sin MS Hallada.

Síntesis de (Z)-metil 2-ciano-3-fenilacrilato (1-2)



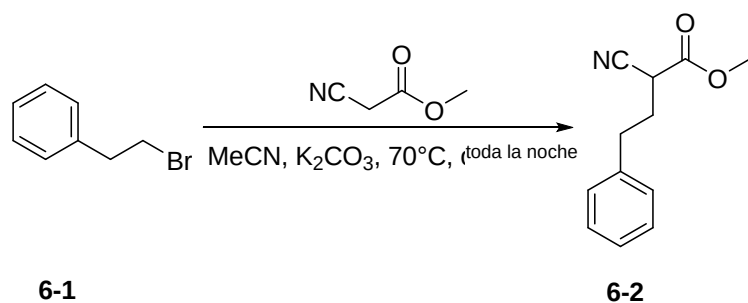
[0325] A una mezcla de **1-1** (5,00 g, 47,2 mmol) y 2-cianoacetato de metilo (5,61 g, 56,6 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó piperidina (5 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con MeOH (2,0 ml x 2) y se secó para proporcionar **1-2** (6,50 g, 73,7% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-amino-2-bencilpropanoato de metilo (1)



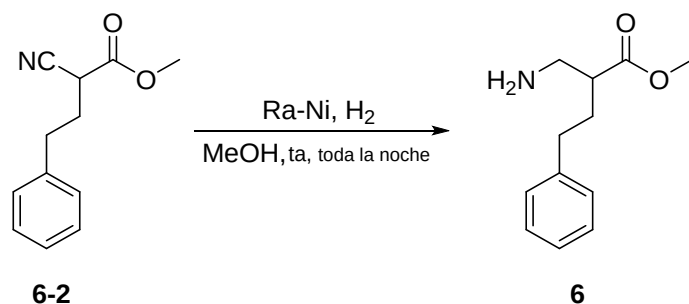
[0326] Una mezcla de **1-2** (6,50 g, 34,7 mmol) y Ni de Raney (2,00 g) en MeOH (800 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH = 50/1) para proporcionar **1** (550 mg, 7,5% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-ciano-4-fenilbutanoato de metilo (6-2)



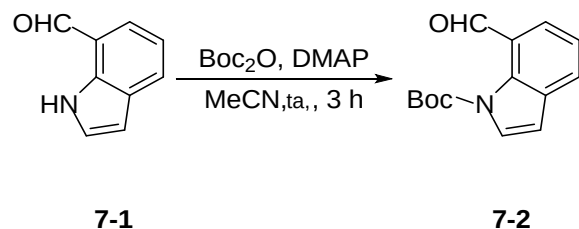
[0327] Una mezcla de **6-1** (4,00 g, 21,6 mmol), 2-cianoacetato de metilo (10,7 g, 108,1 mmol) y K_2CO_3 (8,95 g, 64,8 mmol) en MeCN (200 ml) se agitó a 70 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1) para proporcionar **6-2** (3,20 g, 72,8% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-(aminometil)-4-fenilbutanoato de metilo (**6**)



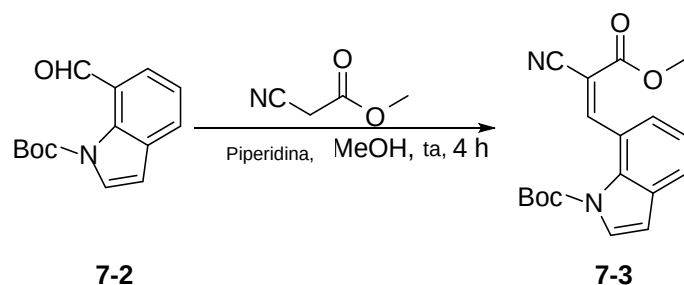
[0328] Una mezcla de **6-2** (3,20 g, 34,7 mmol) y Ni de Raney (2,00 g) en MeOH (1000 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/CH_3OH = 30/1) para proporcionar **6** (2,00 g, 61,3% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 7-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (**7-2**)



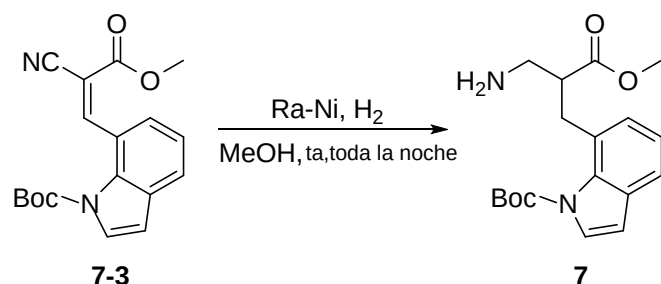
[0329] A una mezcla de **7-1** (4,00 g, 27,6 mmol) y DMAP (5,05 g, 41,3 mmol) en MeCN (150 ml) se agregó Boc_2O (6,61 g, 30,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con MeCN (2,0 ml x 2), se secó para proporcionar **7-2** (3,60 g, 53,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 7-(2-ciano-3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-1*H*-indol-1-carboxilato de (*Z*)-*ter*-butilo (7-3)



[0330] A una mezcla de **7-2** (3,60 g, 14,7 mmol) y 2-cianoacetato de metilo (1,75 g, 17,6 mmol) en MeOH (80 ml) se agregó piperidina (3 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con MeOH (2,0 ml x 2), se secó para proporcionar **7-3** (4,00 g, 83,5% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

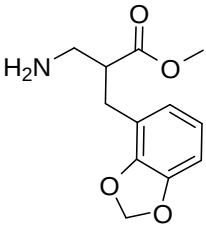
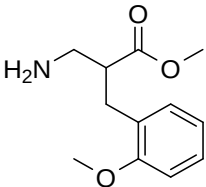
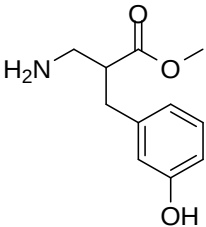
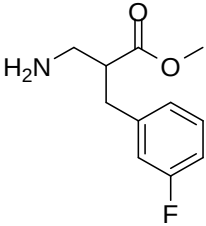
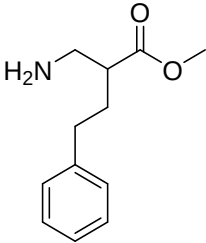
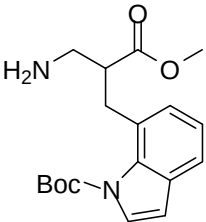
Síntesis de 7-(2-(aminometil)-3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (7)

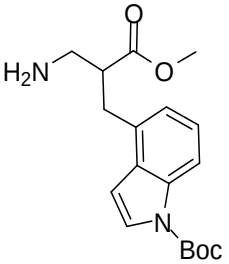
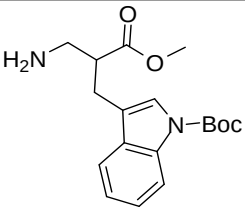
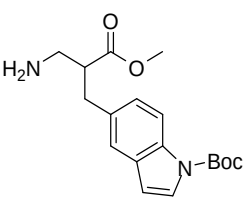


[0331] Una mezcla de **7-3** (4,00 g, 12,3 mmol) y Ni de Raney (2,00 g) en MeOH (1000 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH = 30/1) para proporcionar **7** (1,40 g, 34,4% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

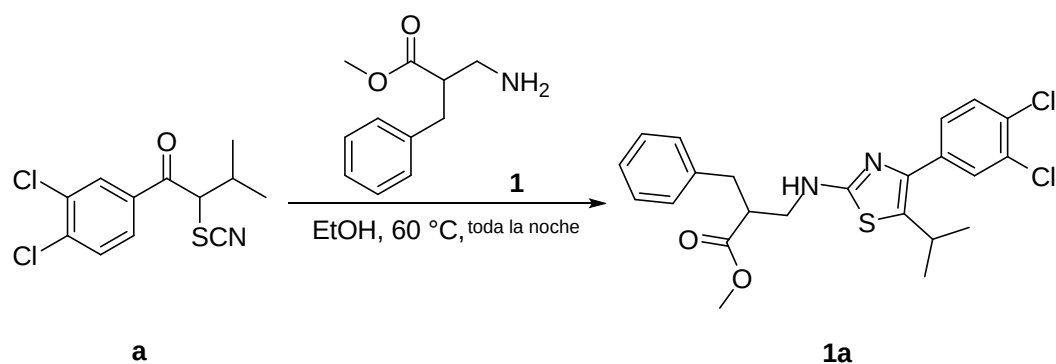
Tabla 1-2: Datos de caracterización para los Compuestos 1-10

Compuestos	Estructura química	LCMS
1		Método B , La pureza es 41,3%, Rt = 1,285 min; MS Calc.: 193,1; MS Hallada: 194,3 [M + H] ⁺ .

Compuestos	Estructura química	LCMS
2		Método B , La pureza es 55,4%, Rt = 1,251 min; MS Calc.: 237,1; MS Hallada: 238,3 [M + H] ⁺ .
3		Método B , La pureza es 98,7%, Rt = 1,316 min; MS Calc.: 223,1; MS Hallada: 224,3 [M + H] ⁺ .
4		Método B , La pureza es 39,0%, Rt = 1,144 min; MS Calc.: 209,1; MS Hallada: 210,3 [M + H] ⁺ .
5		Método B , La pureza es 42,8%, Rt = 1,254 min; MS Calc.: 211,1; MS Hallada: 212,2 [M + H] ⁺ .
6		Método B , La pureza es 88,0%, Rt = 1,421 min; MS Calc.: 207,1; MS Hallada: 208,3 [M + H] ⁺ .
7		Método B , La pureza es 55,6%, Rt = 1,602 min; MS Calc.: 332,2; MS Hallada: 333,3 [M + H] ⁺ .

Compuestos	Estructura química	LCMS
8		Método B , La pureza es 97,0%, Rt = 1,590 min; MS Calc.: 332,2; MS Hallada: 333,3 [M + H] ⁺ .
9		Método A , La pureza es 69,5%, Rt = 0,648 min; MS Calc.: 332,2; MS Hallada: 333,0 [M + H] ⁺ .
10		Método B , La pureza es 93,3%, Rt = 1,580 min; MS Calc.: 332,2; MS Hallada: 333,3 [M + H] ⁺ .

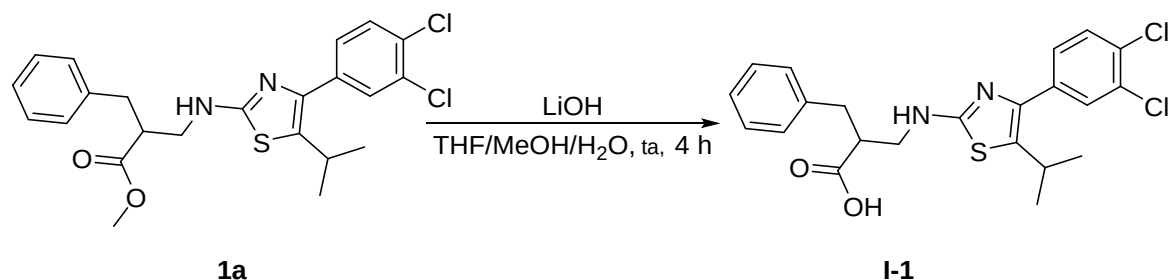
Síntesis de 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (1a)



5 [0332] Una mezcla de **a** (100 mg, 0,347 mmol) y **1** (80,5 mg, 0,416 mmol) en EtOH (4,00 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 120/1) para proporcionar **1a** (80,0 mg, 49,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)propanoico

(I-1)

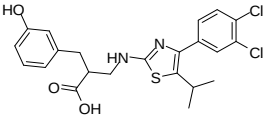
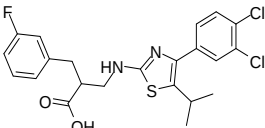
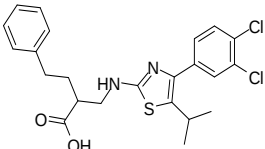
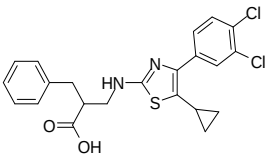
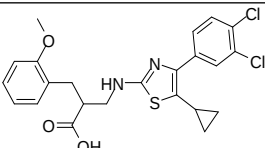


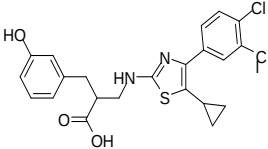
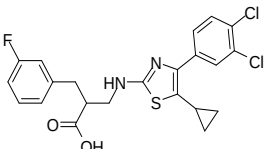
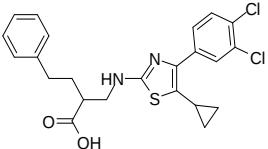
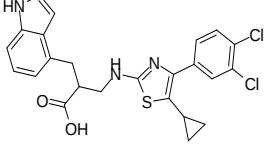
[0333] A una solución de **1a** (80,0 mg, 0,173 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,22 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h.

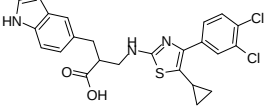
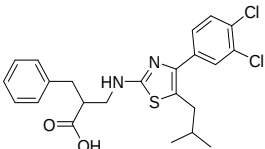
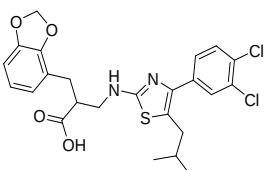
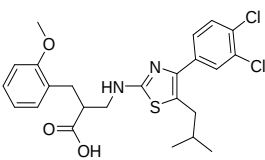
- 5 Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-1** (30,0 mg, 38,7% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

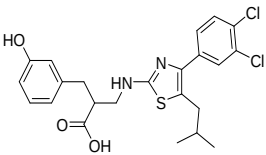
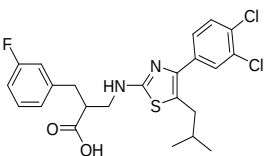
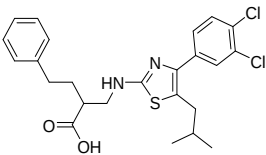
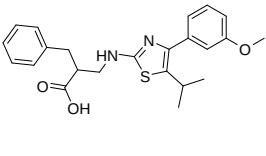
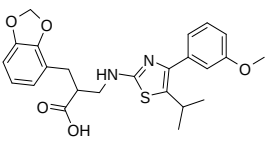
10 **Tabla 1–3: Datos de caracterización para los Compuestos**

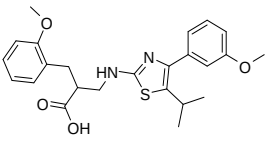
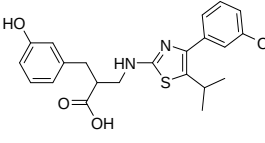
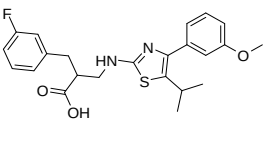
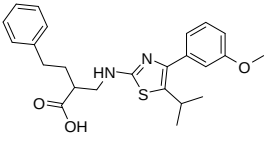
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
1		Método C , La pureza es 95,6%, Rt = 2,055 min; MS Calc.: 448,1; MS Hallada: 449,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,6 Hz), 2,79–2,90 (2H, m), 2,98–3,02 (1H, m), 3,25 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,36–3,40 (2H, m), 7,18–7,30 (5H, m), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,73 (3H, m), 12,34 (1H, brs).
2		Método C , La pureza es 94,1%, Rt = 2,049 min; MS Calc.: 492,1; MS Hallada: 493,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,4, 4,4 Hz), 2,75–2,80 (2H, m), 3,05–3,08 (1H, m), 3,25 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,37–3,42 (2H, m), 5,94 (2H, d, <i>J</i> = 12,8 Hz), 6,71–6,80 (3H, m), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,71 (3H, m), 12,36 (1H, s).
3		Método C , La pureza es 93,8%, Rt = 2,082 min; MS Calc.: 478,1; MS	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,4 Hz), 2,78 (2H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,03–3,07 (1H, m), 3,23–3,29 (2H, m), 3,36–3,40 (1H, m),

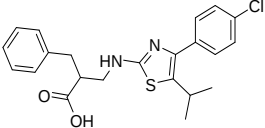
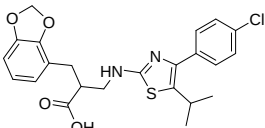
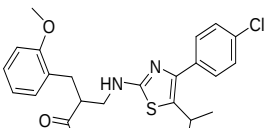
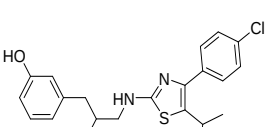
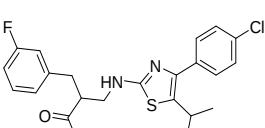
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
		Hallada: 479,0 [M + H] ⁺ .	3,73 (3H, s), 6,84 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,14–7,22 (2H, m), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66–7,70 (2H, m), 12,22 (1 H, s).
4		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,857 min; MS Calc.: 464,1; MS Hallada: 465,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,2 Hz), 2,64–2,68 (2H, m), 2,74–2,84 (2H, m), 3,20–3,26 (2H, m), 3,31–3,33 (1H, m), 6,55–6,62 (3H, m), 7,02 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,43 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,62–7,66 (3H, m), 9,26 (1H, brs).
5		Método C , La pureza es 94,2%, Rt = 2,076 min; MS Calc.: 466,1; MS Hallada: 467,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,8 Hz), 2,85–2,89 (2H, m), 3,00–3,01 (1H, m), 3,23 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,36–3,42 (2H, m), 7,03–7,09 (3H, m), 7,29–7,33 (1H, m), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,73 (3H, m), 12,41 (1H, s).
6		Método C , La pureza es 94,9%, Rt = 2,801 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,81–1,82 (2H, m), 2,58–2,67 (3H, m), 3,24 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,38–3,40 (1H, m), 3,45–3,47 (1H, m), 7,16–7,26 (5H, m), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,69 (3H, m), 12,38 (1H, brs).
11		Método C , La pureza es 97,0%, Rt = 1,981 min; MS Calc.: 446,1; MS Hallada: 447,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,80–2,91 (2H, m), 3,00–3,03 (1H, m), 3,33–3,42 (2H, m), 3,49 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,10–5,14 (2H, m), 5,94–6,00 (1H, m), 7,19–7,31 (5H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,73–7,76 (2H, m), 12,34 (1H, brs).
12		Método C , La pureza es 95,3%, Rt = 1,997 min; MS Calc.: 476,1; MS	δ: 2,77 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,04 (1H, t, <i>J</i> = 5,8 Hz), 3,34–3,47 (4H, m), 3,72 (3H, s), 5,10 (2H, d, <i>J</i> = 12,8 Hz), 5,90–

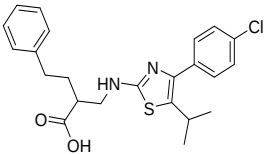
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
		Hallada: 477,2 [M + H] ⁺ .	5,98 (1H, m), 6,81–6,94 (2H, m), 7,12–7,20 (2H, m), 7,46 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,63–7,70 (3H, m), 12,22 (1H, brs).
13		Método C , La pureza es 93,6%, Rt = 1,849 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,68–2,78 (2H, m), 2,91–2,94 (1H, m), 3,34–3,40 (2H, m), 3,46 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,10 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 1,6 Hz), 5,92–5,98 (1H, m), 6,57–6,62 (3H, m), 7,04 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71–7,73 (2H, m), 9,26 (1H, s), 12,27 (1H, brs).
14		Método C , La pureza es 96,4%, Rt = 2,103 min; MS Calc.: 464,0; MS Hallada: 465,0 [M + H] ⁺ .	δ: 2,81–2,91 (2H, m), 2,98–3,01 (1H, m), 3,36–3,41 (2H, m), 3,46 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,10 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 1,6 Hz), 5,91–5,98 (1H, m), 6,99–7,07 (3H, m), 7,30 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70–7,73 (2H, m), 12,38 (1H, brs).
15		Método C , La pureza es 97,1%, Rt = 2,028 min; MS Calc.: 460,1; MS Hallada: 461,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,71–1,86 (2H, m), 2,52–2,68 (3H, m), 3,35–3,46 (4H, m), 5,10 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 1,6 Hz), 5,90–6,00 (1H, m), 7,12–7,24 (5H, m), 7,46 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70–7,71 (2H, m), 12,45 (1H, brs).
16		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 1,994min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,99–3,17 (3H, m), 3,41–3,47 (4H, m), 5,09 (1H, dd, <i>J</i> = 6,0, 1,2 Hz), 5,12 (1H, s), 5,90–6,00 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,82 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 6,97 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz),

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,77(1H, brs), 11,06(1H, s).
17		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,804min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,1 [M + H] ⁺ .	δ: 2,82 (1H, q, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,90–3,01 (2H, m), 3,35–3,41 (2H, m), 3,46 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,10 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 2,0 Hz), 5,90–5,99 (1H, m), 6,30 (1H, s), 6,93 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,26–7,29 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71–7,72 (2H, m), 10,96 (1H, s).
18		Método C , La pureza es 95,6%, Rt = 2,055 min; MS Calc.: 448,1; MS Hallada: 449,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,6 Hz), 2,79–2,90 (2H, m), 2,98–3,02 (1H, m), 3,25 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,36–3,40 (2H, m), 7,18–7,30 (5H, m), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,73 (3H, m), 12,34 (1H, brs).
18		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,803 min; MS Calc.: 506,1; MS Hallada: 507,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,67–1,80 (1H, m), 2,58–2,60 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,70–2,86 (2H, m), 3,00–3,11 (1H, m), 3,35–3,47 (2H, m), 5,92–5,96 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 0,8 Hz), 6,69–6,81 (3H, m), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz), 7,63–7,73 (3H, m), 12,36 (1H, brs).
20		Método B , La pureza es 100%, Rt = 3,076 min; MS Calc.: 492,1; MS Hallada: 493,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,58–2,60 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,77–2,79 (2H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,01–3,08 (1H, m), 3,39–3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 6,82–6,86 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,93–6,95 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,13–7,22 (2H, m), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,70 (3H, m), 12,22 (1H, brs).

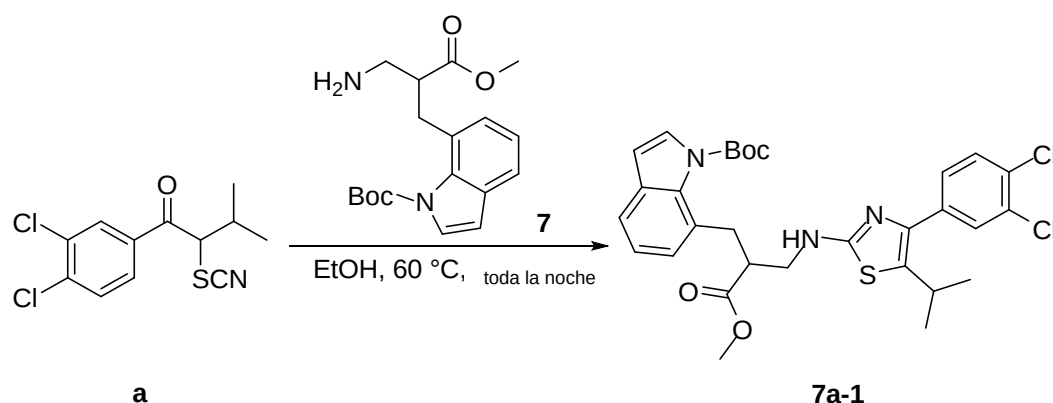
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
21		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,946 min; MS Calc.: 478,1; MS Hallada: 479,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,69–1,74 (1H, m), 2,57 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,66–2,78 (2H, m), 2,89–2,93 (1H, m), 3,32–3,38 (2H, m), 6,55–6,62 (3H, m), 7,03 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,62–7,69 (3H, m), 9,24 (1H, s), 12,26 (1H, brs).
22		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,043 min; MS Calc.: 480,2; MS Hallada: 481,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,71–1,77 (1H, m), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,81–2,92 (2H, m), 2,97–3,03 (1H, m), 3,38–3,44 (2H, m), 7,01–7,08 (3H, m), 7,32 (1H, q, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64–7,72 (3H, m), 12,42 (1H, brs).
23		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 2,017 min; MS Calc.: 476,0; MS Hallada: 477,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,72–1,84 (3H, m), 2,54–2,68 (5H, m), 3,39–3,50 (2H, m), 7,13–7,26 (5H, m), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,68 (2H, d, <i>J</i> = 18,0 Hz), 7,71 (1H, s), 12,28 (1H, brs).
28		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,710 min; MS Calc.: 410,2; MS Hallada: 411,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,2 Hz), 2,50–2,51 (2H, m), 3,23–3,32 (2H, m), 3,39–3,44 (2H, m), 3,78 (1H, s), 8,90 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz), 7,02–7,06 (2H, m), 7,18–7,29 (4H, m), 7,33 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,63 (1H, t, <i>J</i> = 5,2 Hz), 12,34 (1H, brs).
29		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,699 min; MS Calc.: 454,2; MS Hallada: 455,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 4,8 Hz), 2,73–2,84 (2H, m), 3,08 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 5,6 Hz), 3,25–3,30 (2H, m), 3,38–3,44 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,94 (2H, d, <i>J</i> = 15,2 Hz), 6,71–6,80 (3H, m), 6,90 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz), 7,01–7,05 (2H, m), 7,32

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			(1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 12,37 (1H, brs).
30		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,787 min; MS Calc.: 440,2; MS Hallada: 441,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,2 Hz), 2,73–2,83 (2H, m), 3,03–3,10 (1H, m), 3,25–3,32 (2H, m), 3,36–3,43 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,83 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,89 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,01–7,05 (2H, m), 7,14–7,21 (2H, m), 7,32 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,58 (1H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 12,20 (1H, s).
31		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,593 min; MS Calc.: 426,2; MS Hallada: 427,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,21 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,2 Hz), 2,74 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,91–2,98 (1H, m), 3,24–3,32 (2H, m), 3,37–3,44 (1H, m), 3,77 (3H, s), 6,57–6,64 (3H, m), 6,89 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz), 7,02–7,07 (3H, m), 7,32 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,58–7,61 (1H, m), 9,27 (1H, s), 12,28 (1H, brs).
32		Método C , La pureza es 96,3%, Rt = 1,813 min; MS Calc.: 428,2; MS Hallada: 429,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,6 Hz), 2,82–2,97 (3H, m), 3,24–3,29 (2H, m), 3,36–3,40 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,89 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz), 6,99–7,08 (5H, m), 7,27–7,33 (2H, m), 7,61 (1H, brs).
33		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,757 min; MS Calc.: 424,2; MS Hallada: 425,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,17 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,70–1,85 (2H, m), 2,54–2,69 (3H, m), 3,20–3,30 (2H, m), 3,39–3,47 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,88 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 7,00–7,04 (2H, m), 7,12–7,25 (5H, m), 7,30 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,48 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
38		Método C , La pureza es 97,1%, Rt = 1,903 min; MS Calc.: 414,1; MS Hallada: 415,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,4, 2,0 Hz), 2,78–2,89 (2H, m), 2,95–3,02 (1H, m), 3,21–3,28 (1H, m), 3,37–3,43 (2H, m), 7,18–7,30 (5H, m), 7,45–7,50 (4H, m), 7,65 (1H, brs), 12,35 (1H, s).
39		Método C , La pureza es 94,1%, Rt = 1,898 min; MS Calc.: 458,1; MS Hallada: 459,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 2,67–2,84 (2H, m), 3,02–3,09 (1H, m), 3,21–3,28 (1H, m), 3,36–3,44 (2H, m), 5,95 (2H, d, <i>J</i> = 11,2 Hz), 6,71–6,80 (3H, m), 7,44–7,50 (4H, m), 7,64 (1H, t, <i>J</i> = 4,8 Hz), 12,36 (1H, s).
40		Método C , La pureza es 91,4%, Rt = 1,921 min; MS Calc.: 444,1; MS Hallada: 445,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,0, 4,0 Hz), 2,77 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,01–3,07 (1H, m), 3,19–3,30 (3H, m), 3,73 (3H, s), 6,84 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,95 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,14 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,20 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,45–7,50 (4H, m), 7,63 (1H, t, <i>J</i> = 4,8 Hz), 12,23 (1H, s).
41		Método C , La pureza es 98,6%, Rt = 1,822 min; MS Calc.: 430,1; MS Hallada: 431,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, q, <i>J</i> = 3,2 Hz), 2,65–2,77 (2H, m), 2,88–2,95 (1H, m), 3,19–3,26 (1H, m), 3,32–3,40 (2H, m), 6,57–6,62 (3H, m), 7,03 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,45 (4H, q, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,60 (1H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 9,26 (1H, s), 12,26 (1H, brs).
42		Método C , La pureza es 95,5%, Rt = 1,912 min; MS Calc.: 432,1; MS Hallada: 433,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,8 Hz), 2,81–2,91 (2H, m), 2,97–3,04 (1H, m), 3,21–3,28 (1H, m), 3,36–3,44 (2H, m), 7,01–7,08 (3H, m), 7,29–7,35 (1H, m), 7,47 (4H, q, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,65 (1H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 12,41 (1H, s).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
43		Método B , La pureza es 94,8%, Rt = 1,850 min; MS Calc.: 428,1; MS Hallada: 429,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,76–1,85 (2H, m), 2,53–2,71 (3H, m), 3,19–3,26 (1H, m), 3,35–3,49 (2H, m), 7,15–7,26 (5H, m), 7,46 (4H, q, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,62 (1H, t, <i>J</i> = 4,4 Hz), 12,40 (1H, brs).

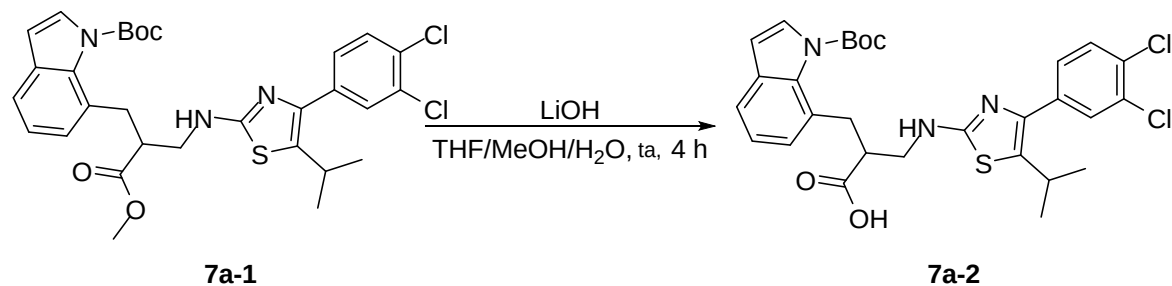
Síntesis de 7-(2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)metil)-3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (7a-1)



- 5 [0334] Una mezcla de **a** (100 mg, 0,347 mmol) y **7** (138 mg, 0,416 mmol) en EtOH (4,00 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 120/1) para proporcionar **7a-1** (100,0 mg, 47,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(1-(*ter*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-7-il)-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)metil)propanoico (7a-2)

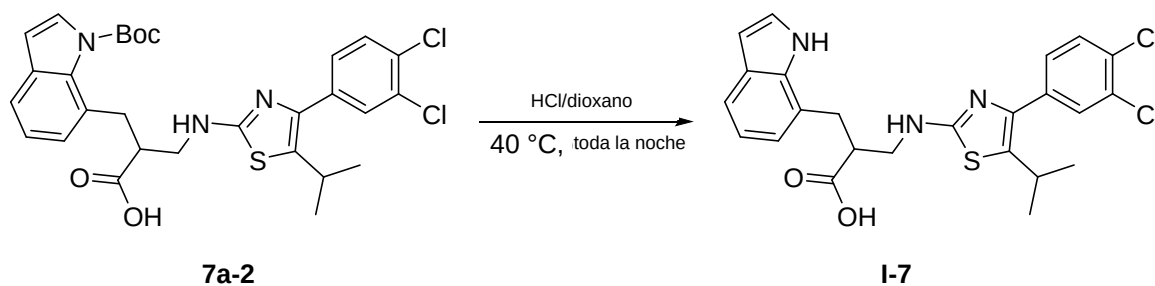
10



- [0335] A una solución de **7a-1** (100,0 mg, 0,166 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10 ml) se

agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,21 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar **7a-2** (80,0 mg, 81,9% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

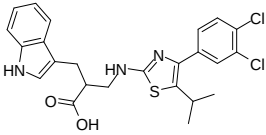
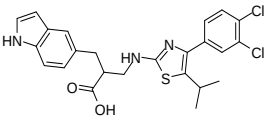
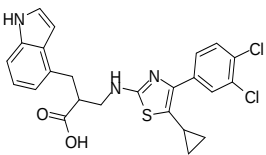
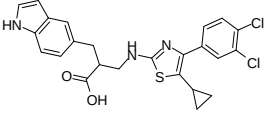
Síntesis de ácido 2-((1*H*-indol-7-il)metil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino) propanoico (I-7)

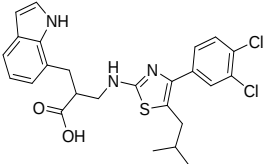
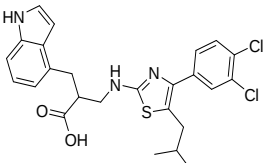
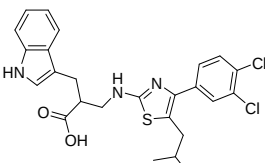
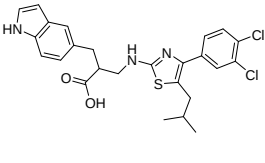


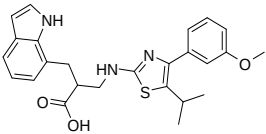
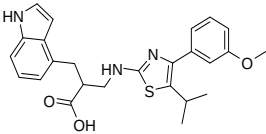
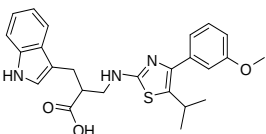
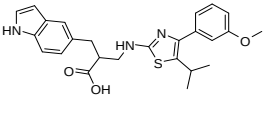
[0336] Una mezcla de **7a-2** (80,0 mg, 0,136 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,00 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-7** (15,0 mg, 22,6% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino.

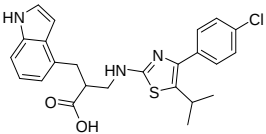
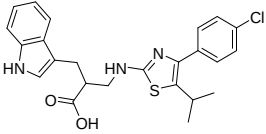
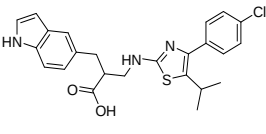
Tabla 1-4: Datos de caracterización para los Compuestos

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
7		Método C , La pureza es 99,1%, Rt = 2,082 min; MS Calc.: 487,1; MS Hallada: 488,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,18 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,8 Hz), 3,08–3,12 (3H, m), 3,20–3,23 (1H, m), 3,40–3,41 (2H, m), 6,39–6,40 (1H, m), 6,86–6,90 (1H, m), 6,94–6,96 (1H, m), 7,29 (1H, t, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,36–7,41 (2H, m), 7,62–7,66 (3H, m), 11,14 (1H, brs).
8		Método C , La pureza es 99,3%, Rt = 1,936 min; MS Calc.: 487,1; MS Hallada: 488,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 2,99–3,02 (1H, m), 3,06–3,14 (2H, m), 3,22–3,26 (2H, m), 3,41–3,42 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,83 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,94–6,96 (1H, m), 7,23–7,28 (2H, m), 7,40 (1H, dd, <i>J</i> = 4,4,

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			2,0 Hz), 7,65–7,68 (2H, m), 7,76 (1H, brs), 11,07 (1H, brs).
9		Método C , La pureza es 95,7%, Rt = 1,991 min; MS Calc.: 487,1; MS Hallada: 488,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 3,2 Hz), 2,90–2,98 (2H, m), 3,05–3,08 (1H, m), 3,21–3,28 (1H, m), 3,40–3,45 (2H, m), 6,92 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,05 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,13 (1H, d, <i>J</i> = 1,2 Hz), 7,32 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,42–7,44 (1H, m), 7,49 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,64–7,68 (2H, m), 7,72 (1H, brs), 10,80 (1H, brs).
10		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 1,916 min; MS Calc.: 487,1; MS Hallada: 488,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,18 (6H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 2,80–2,83 (1H, m), 2,89–2,96 (2H, m), 3,20–3,24 (1H, m), 3,32–3,35 (2H, m), 6,29 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 7,26–7,28 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,60–7,63 (1H, m), 7,66–7,67 (2H, m), 10,96 (1H, brs).
16		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 1,994 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,99–3,17 (3H, m), 3,41–3,47 (4H, m), 5,09 (1H, dd, <i>J</i> = 6,0, 1,2 Hz), 5,12 (1H, s), 5,90–6,00 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,82 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 6,97 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,77 (1H, brs), 11,06 (1H, s).
17		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,804 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,1 [M + H] ⁺ .	δ: 2,82 (1H, q, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,90–3,01 (2H, m), 3,35–3,41 (2H, m), 3,46 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,10 (2H, dd, <i>J</i> = 13,2, 2,0 Hz), 5,90–5,99 (1H, m), 6,30 (1H, s), 6,93 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,26–7,29 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz),

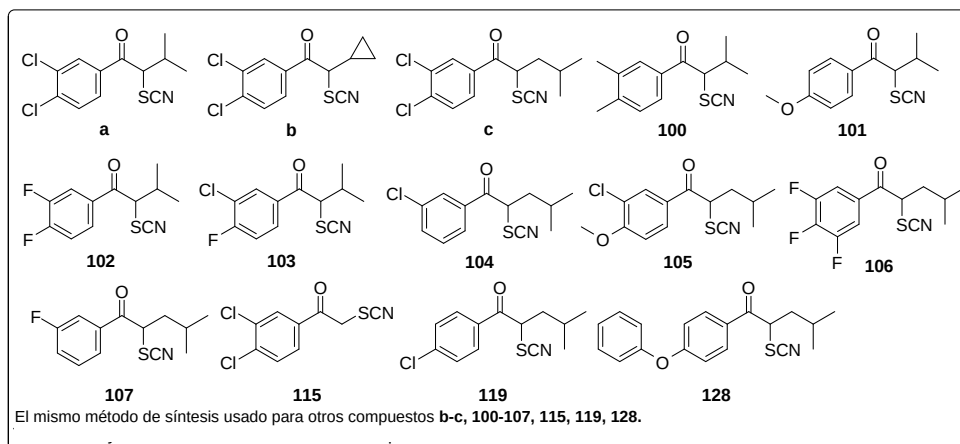
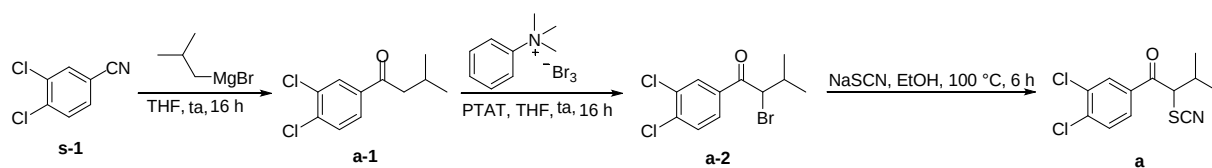
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			7,71–7,72 (2H, m), 10,96 (1H, s).
24		Método C , La pureza es 99,1%, Rt = 2,166 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,69–1,73 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,08–3,13 (3H, m), 3,42 (2H, s), 6,39 (1H, q, J = 1,7 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,12 (1H, brs).
25		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 2,008 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,69–1,73 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,99–3,15 (3H, m), 3,36–3,44 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,95 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, dd, J = 17,2, 7,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 7,68–7,72 (2H, m), 11,05 (1H, brs).
26		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,959 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,93–2,97 (2H, m), 3,07–3,09 (2H, m), 3,42–3,47 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45–7,49 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 7,71–7,74 (2H, m), 10,82 (1H, s), 12,24 (1H, brs).
27		Método C , La pureza es 98,8%, Rt = 2,029 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,69–1,73 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,75–2,80 (1H, m), 2,87–2,95 (2H, m), 3,28–3,32 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,25–7,27 (2H, m), 7,32

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			(1H, s), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz), 7,60 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 10,95 (1H, brs).
34		Método C , La pureza es 97,2%, Rt = 1,773 min; MS Calc.: 449,2; MS Hallada: 450,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,17 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,4 Hz), 2,95–3,02 (2H, m), 3,08–3,15 (1H, m), 3,21–3,26 (2H, m), 3,37–3,42 (2H, m), 3,74 (3H, s), 6,38 (1H, d, <i>J</i> = 2,8 Hz), 6,84–6,88 (2H, m), 6,92–6,94 (1H, m), 6,98–7,02 (2H, m), 7,24–7,25 (1H, m), 7,29 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,51–7,54 (1H, m), 11,36 (1H, brs).
35		Método C , La pureza es 91,9%, Rt = 1,628 min; MS Calc.: 449,2; MS Hallada: 450,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 4,0 Hz), 2,98–3,02 (1H, m), 3,08–3,13 (2H, m), 3,23–3,30 (2H, m), 3,38–3,51 (2H, m), 3,76 (3H, s), 6,45 (1H, brs), 6,83 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 6,86–6,90 (1H, m), 6,96 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,00–7,03 (2H, m), 7,23 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,26 (1H, t, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,31 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,64 (1H, brs), 12,37 (1H, brs).
36		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,681 min; MS Calc.: 449,2; MS Hallada: 450,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 4,0 Hz), 2,91–2,97 (2H, m), 3,08–3,12 (1H, m), 3,24–3,29 (2H, m), 3,42–3,45 (2H, m), 3,76 (3H, s), 6,88–6,94 (2H, m), 7,02–7,07 (3H, m), 7,13 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,29–7,33 (2H, m), 7,49 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,64 (1H, brs), 10,81 (1H, brs).
37		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,625 min; MS Calc.: 449,2; MS Hallada: 450,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,17 (6H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,82–2,96 (3H, m), 3,21–3,27 (2H, m), 3,35–3,39 (2H, m), 3,74 (3H, s), 6,29 (1H, brs), 6,86 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 6,92 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,00–7,02 (2H, m), 7,24–7,33 (4H,

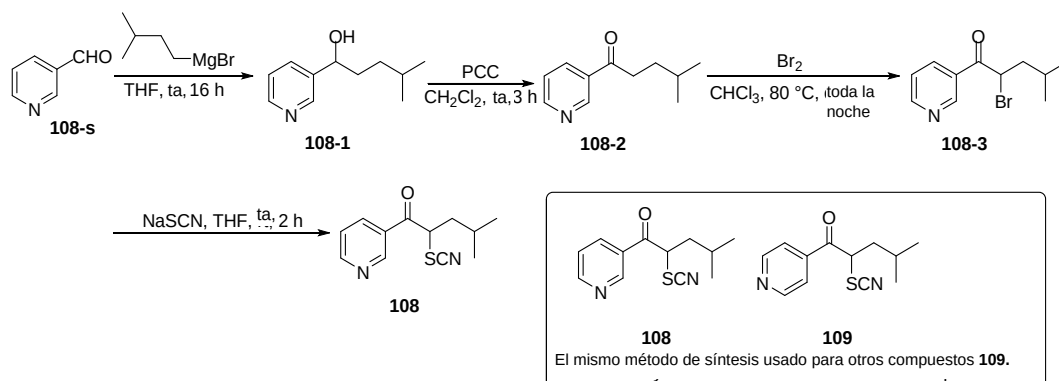
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			m), 7,58 (1H, brs), 10,95 (1H, brs).
44		Método C , La pureza es 96,9%, Rt = 1,833 min; MS Calc.: 453,1; MS Hallada: 454,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,94–3,00 (1H, m), 3,08–3,12 (2H, m), 3,20–3,26 (2H, m), 3,38–3,43 (1H, m), 6,45 (1H, brs), 6,82 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,97 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,24 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,28 (1H, t, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,41–7,46 (4H, m), 7,69 (1H, brs), 11,08 (1H, s).
45		Método C , La pureza es 96,7%, Rt = 1,909 min; MS Calc.: 453,1; MS Hallada: 454,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 4,4 Hz), 2,87–3,08 (3H, m), 3,20–3,27 (1H, m), 3,37–3,40 (2H, m), 6,93 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,06 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,14 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,33 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,43–7,50 (5H, m), 7,67 (1H, brs), 10,81 (1H, s).
46		Método C , La pureza es 97,0%, Rt = 1,874 min; MS Calc.: 453,1; MS Hallada: 454,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,17 (6H, dd, <i>J</i> = 6,8, 5,6 Hz), 2,79–2,84 (1H, m), 2,88–2,98 (2H, m), 3,18–3,25 (1H, m), 3,34–3,38 (2H, m), 6,30 (1H, brs), 6,92 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,27 (2H, t, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,43 (4H, q, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,60 (1H, brs), 10,96 (1H, s), 12,21 (1H, brs).

Ejemplo 2. Síntesis de los Compuestos I-49 a I-118

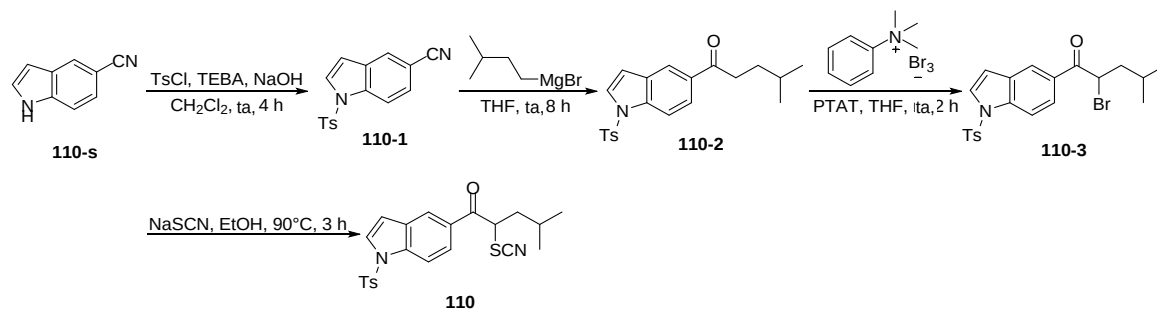
Esquema 1: Vía para los Compuestos a, b, c, 100–107, 115, 119, 128



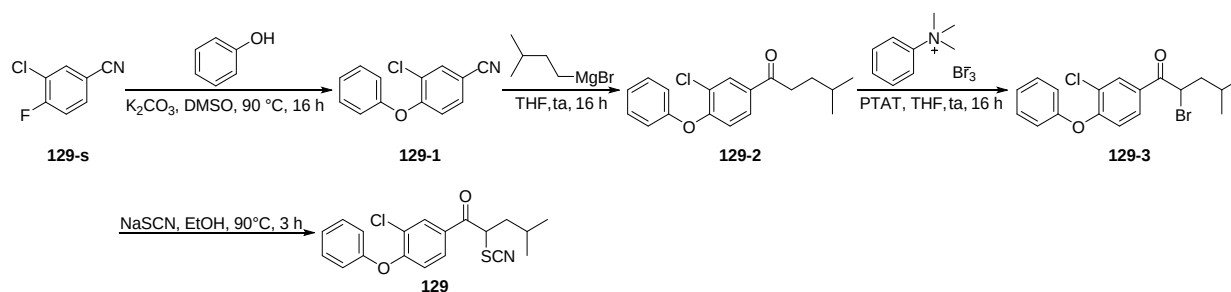
Esquema 2: Vía para los Compuestos 108, 109



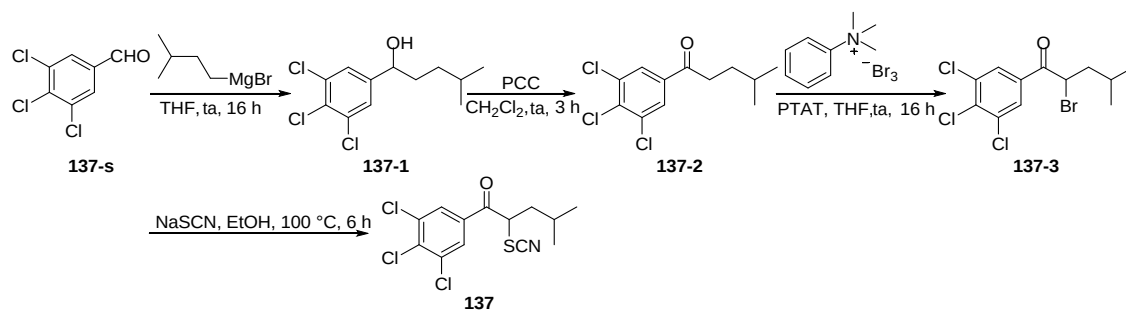
Esquema 3: Vía para el Compuesto 110



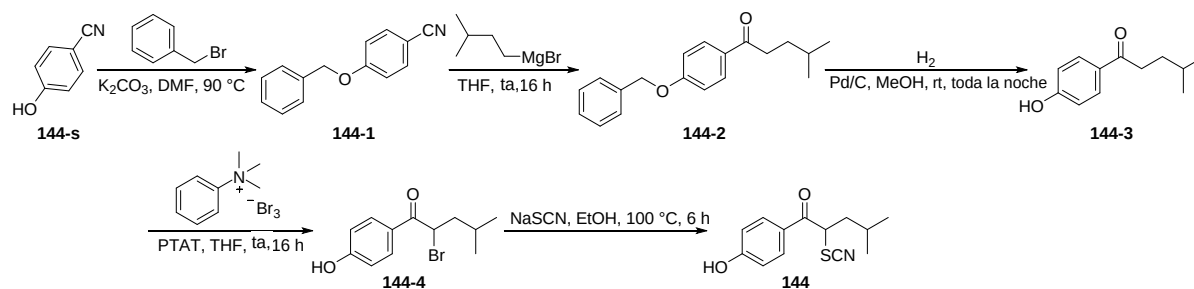
Esquema 4: Vía para el Compuesto 129



Esquema 5: Vía para el Compuesto 137

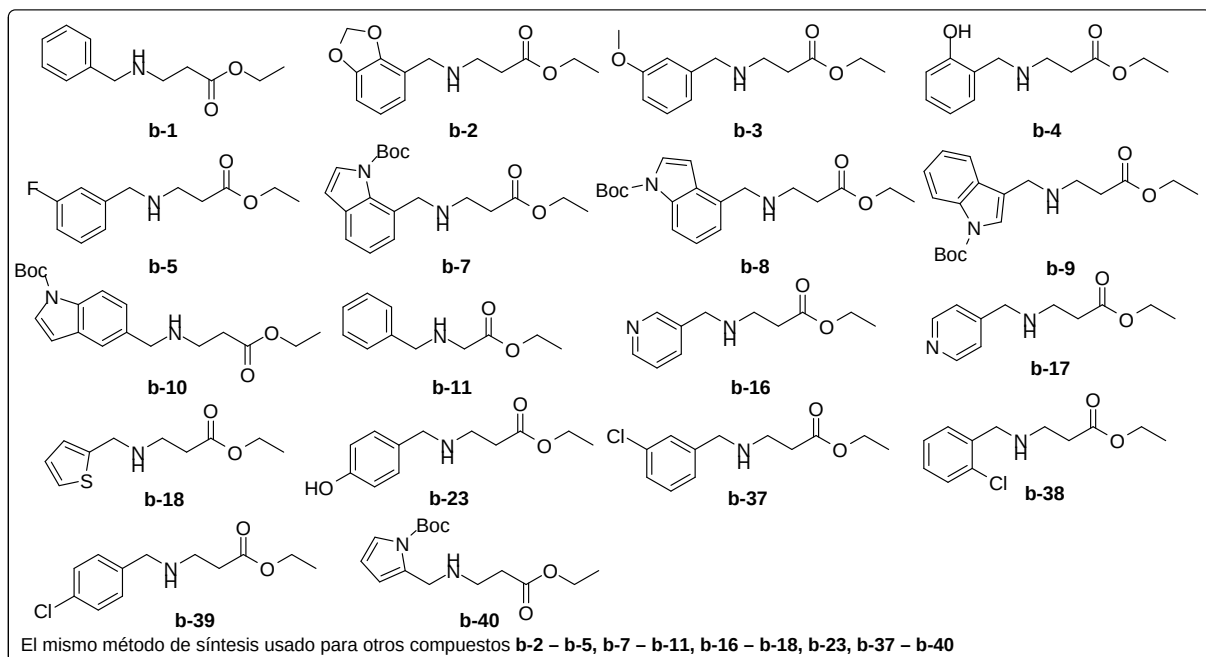
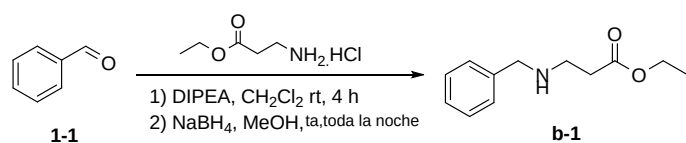


Esquema 6: Vía para el Compuesto 144

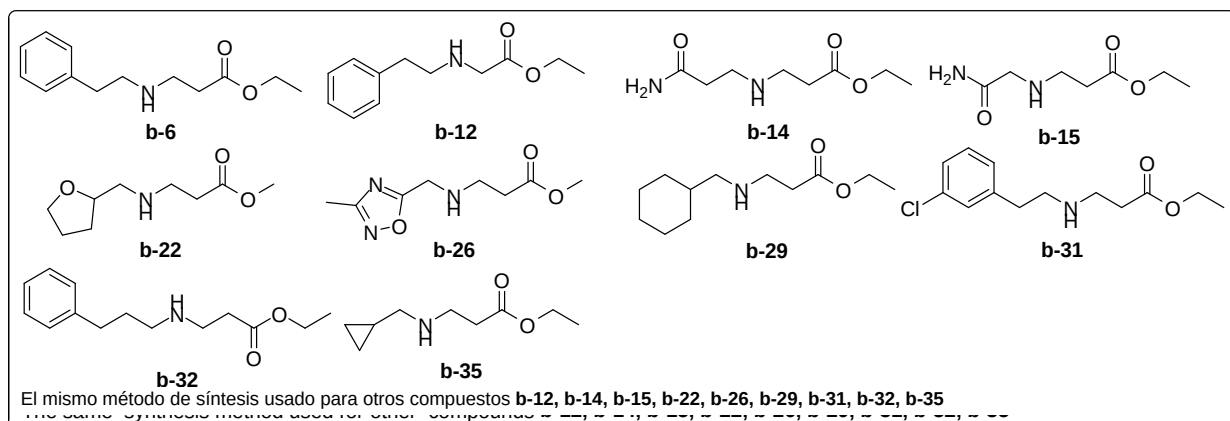
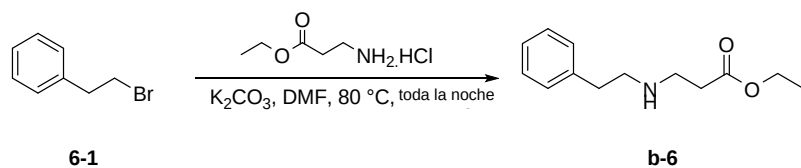


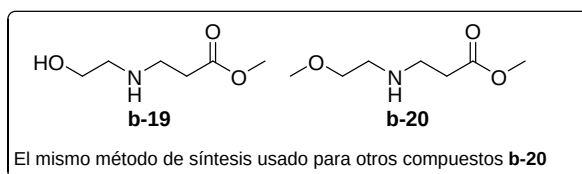
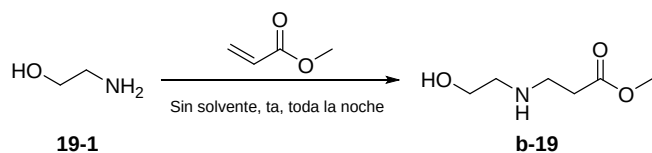
5

Esquema 7: Vía para los Compuestos b-1~b-5, b-7~b-11, b-16~b-18, b-23, b-37~b-40

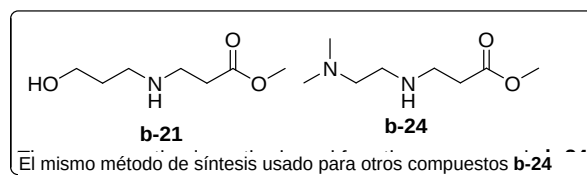
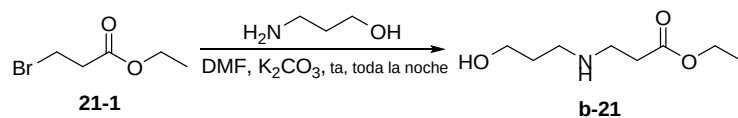


Esquema 8: Vía para los Compuestos b-6, b-12, b-14, b-15, b-22, b-26, b-29, b-31, b-32, b-

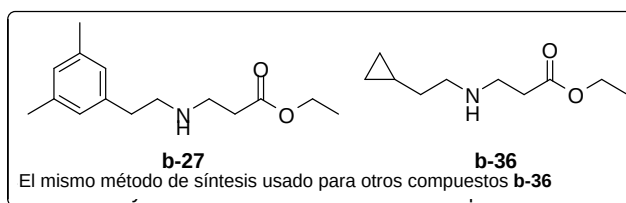
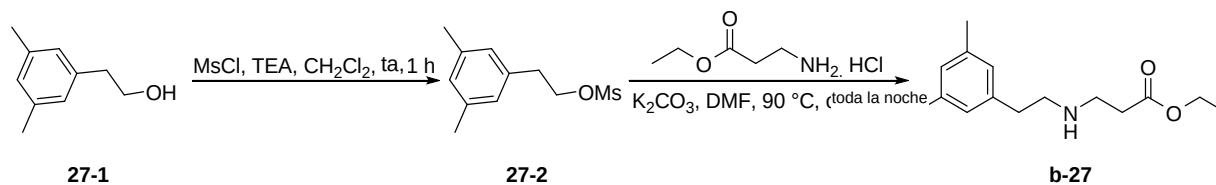




Esquema 10: Vía para los Compuestos **b-21**, **b-24**

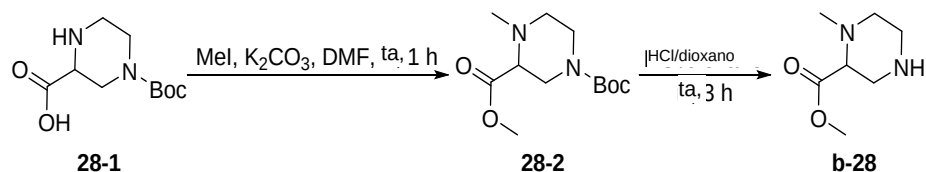


Esquema 10: Vía para los Compuestos **b-27**, **b-36**

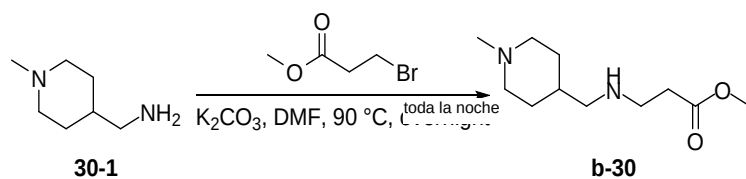


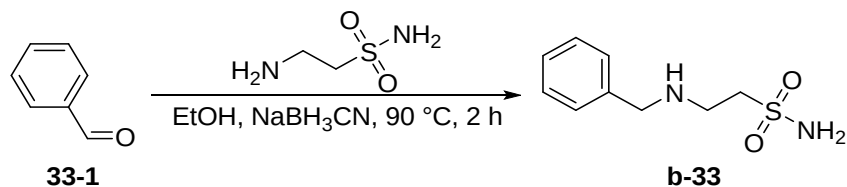
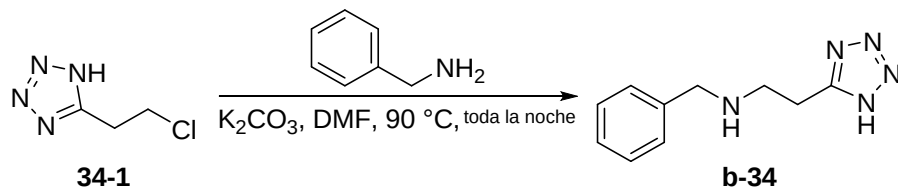
5

Esquema 11: Vía para los Compuestos **b-28**

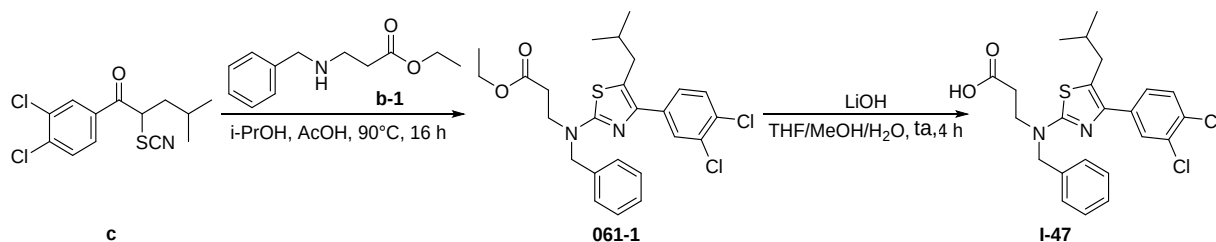


Esquema 12: Vía para los Compuestos **b-30**

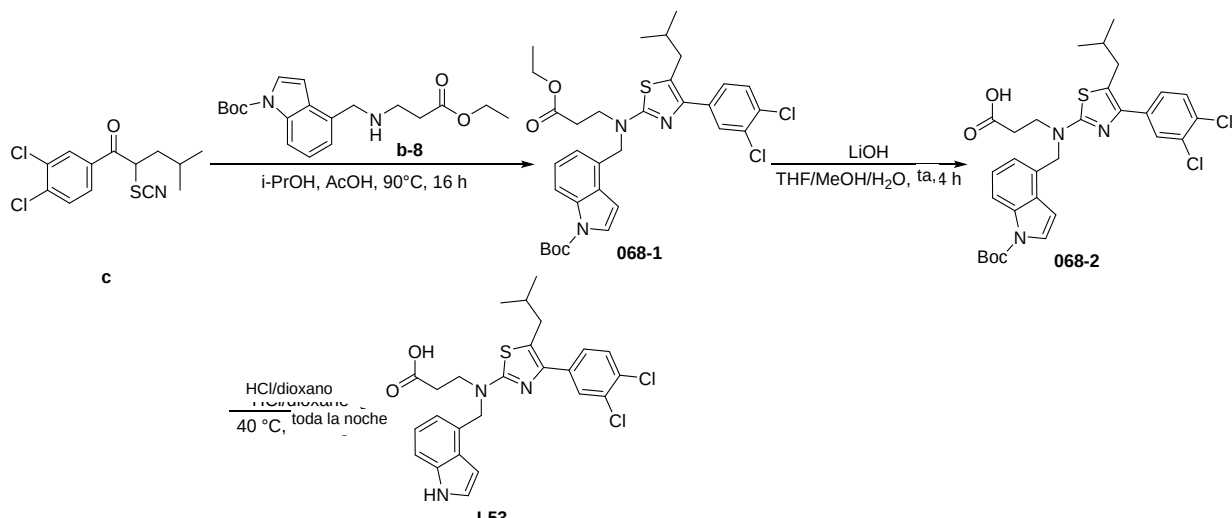


Esquema 13: Vía para los Compuestos b-33**Esquema 13: Vía para los Compuestos b-34**

5 **Esquema 14: Vía para I-47 a I-52, I-56, I-57, I-59 a I-109, I-86 a I-88, I-93 a I-96, I-98, I-100, I-103, I-105 a I-109, I-111, I-112, I-117**



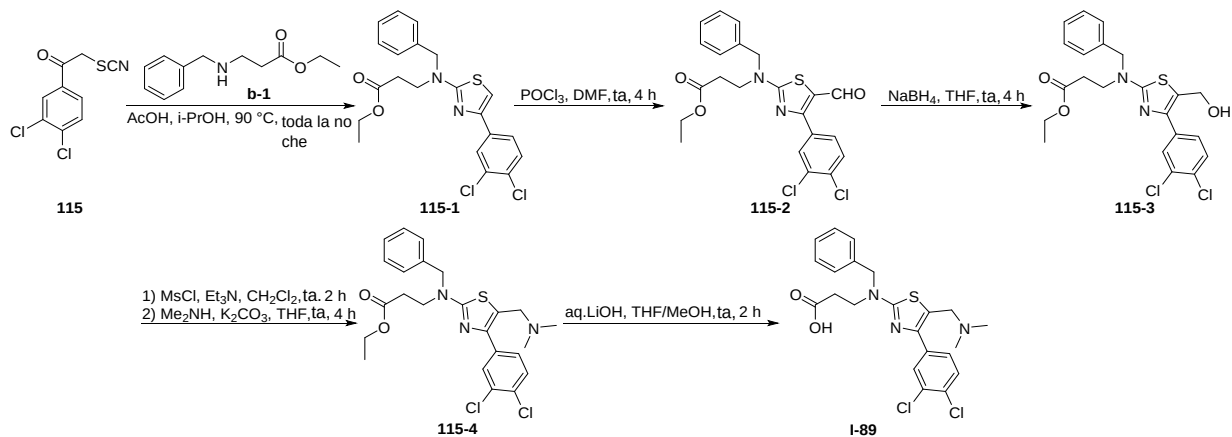
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-48 a I-52, I-56, I-57, I-59 a I-84, I-86 a I-88, I-93 a I-96, I-98, I-100, I-103, I-105 a I-109, I-111, I-112

Esquema 15: Vía para I-53 a I-55, I-110

El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-54, I-55, I-110

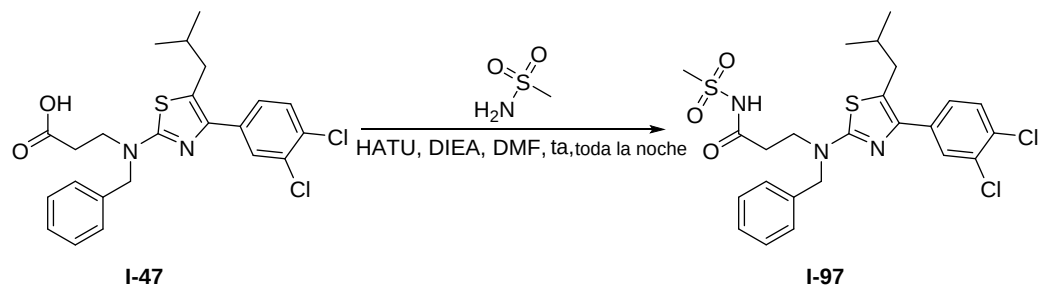
10 **Esquema 16: Vía para I-58, I-118**

Esquema 17: Vía para I-85

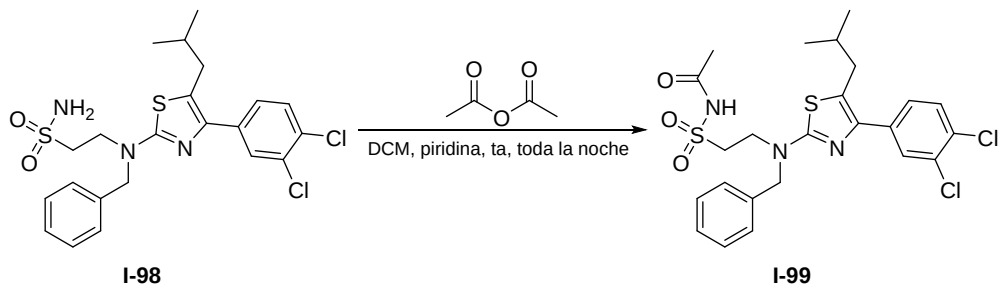


El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-90** a **I-92**

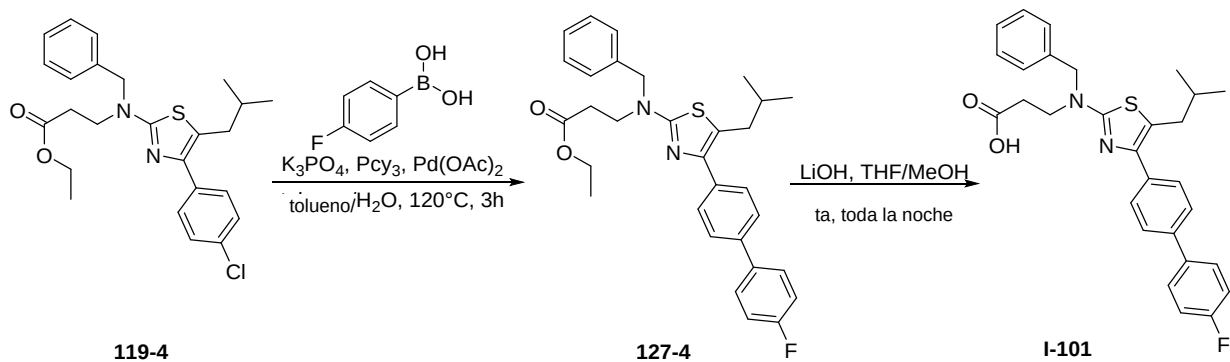
Esquema 19: Vía para I-97



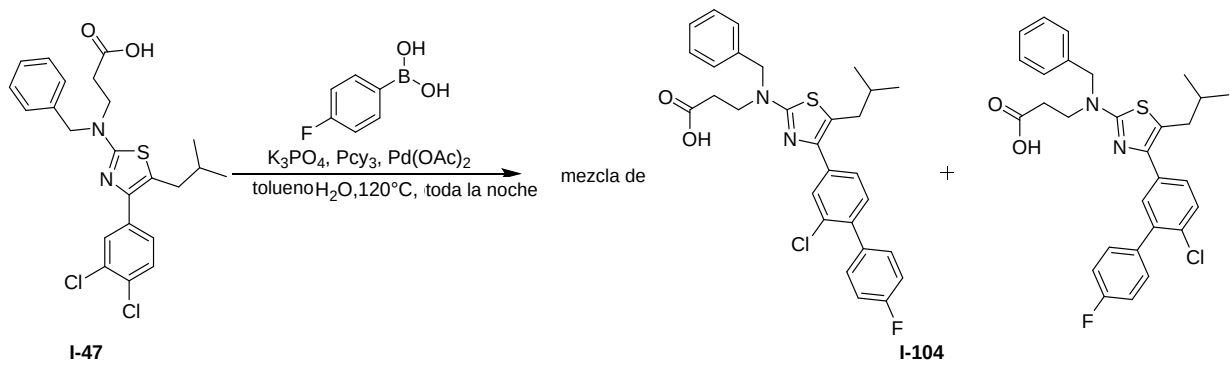
Esquema 20: Vía para I-99



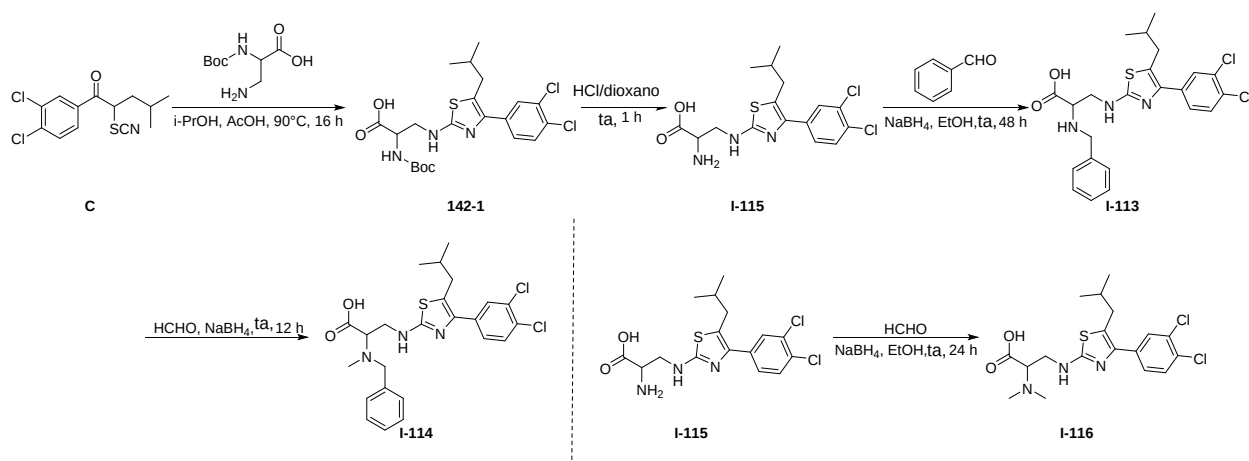
Esquema 20: Vía para I-101



5 Esquema 21: Vía para I-104



Esquema 22: Vía para I-113 a I-116



[0337] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

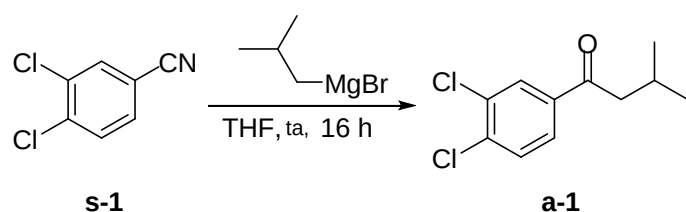
[0338] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

Método A (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

Método B (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + 0,05 % TFA] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min.).

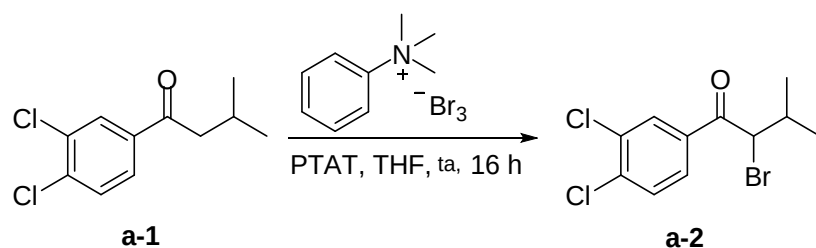
Método C (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] a 0% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 100% [CH₃CN] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min.)

Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–1)



[0339] A una solución de **s-1** (10,0 g, 58,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 87,1 ml, 87,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, y se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **a-1** (7,50 g, 56% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

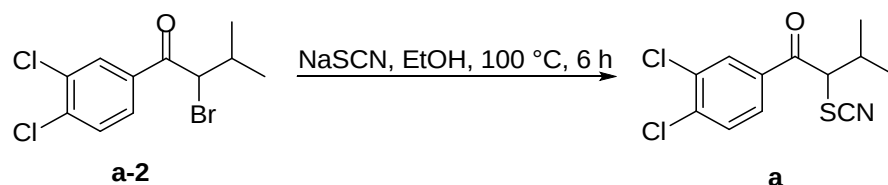
Síntesis de 2–bromo–1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–2)



[0340] Una mezcla de **a-1** (7,50 g, 32,5 mmol) y PTAT (18,3 g, 48,7 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **a-2** (10,1 g, 100% de rendimiento) en

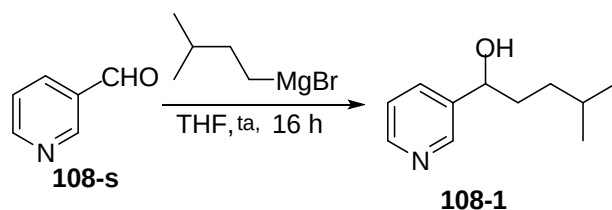
forma de aceite marrón.

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-2-tiocianatobutan-1-ona (a)



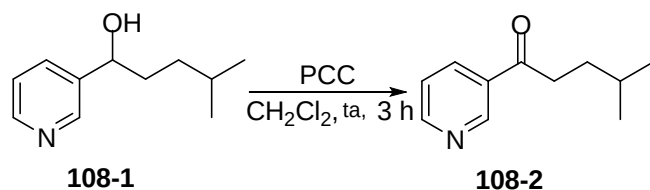
[0341] Una mezcla de **a-2** (10,1 g, 32,5 mmol) y NaSCN (5,26 g, 64,9 mmol) en EtOH (100,0 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **a** (5,32 g, 57% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-metil-1-(piridin-3-il)pentan-1-ol (108-1)



[0342] A una solución de **108-s** (2,14 g, 20,0 mmol) en THF (50 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 40,0 ml, 40,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar **108-1** (2,10 g, 59% de rendimiento) en forma de aceite amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

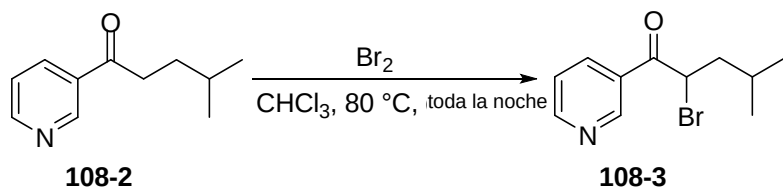
Síntesis de 4-metil-1-(piridin-3-il)pentan-1-ona (108-2)



[0343] A una solución de **108-1** (2,10 g, 11,7 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se agregó PCC (3,79 g, 17,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se

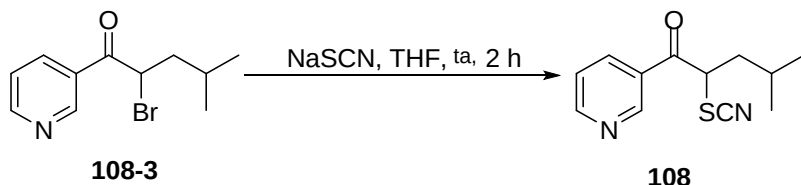
completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 300/1) para proporcionar **108-2** (800 mg, 39% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-metil-1-(piridin-3-il)pentan-1-ona (**108-3**)



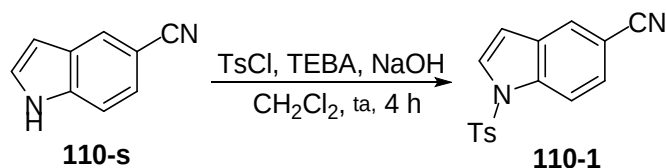
[0344] A una solución de **108-2** (800 mg, 4,52 mmol) en CHCl_3 (150 ml) se agregó Br_2 (867 mg, 5,42 mmol). La reacción se agitó a 80°C , durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para proporcionar **108-3** (1,0 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Síntesis de 4-metil-1-(piridin-3-il)-2-tiocianatopentan-1-ona (**108**)



[0345] Una mezcla de **108-3** (1,0 g, 3,91 mmol) y NaSCN (633 mg, 7,81 mmol) en THF (100,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **108** (400 mg, 44% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

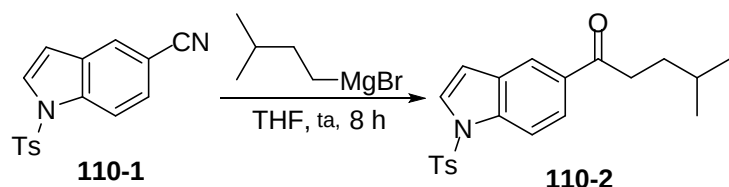
Síntesis de 1-tosil-1H-indol-5-carbonitrilo (**110-1**)



[0346] A una mezcla de **110-s** (5,0 g, 35,2 mmol), TEBA (800 mg, 3,52 mmol) y NaOH (2,54 g, 63,4 mmol) en CH_2Cl_2 (100,0 ml) se agregó TsCl (8,0 g, 42,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía

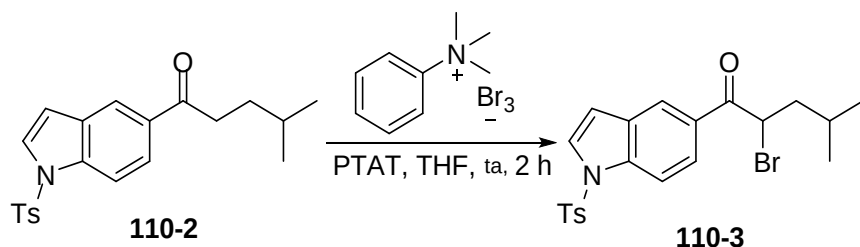
en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 80/1) para proporcionar **110-1** (2,50 g, 71% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-metil-1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)pentan-1-ona (**110-2**)



- 5 [0347] A una solución de **110-1** (4,0 g, 13,5 mmol) en THF (30 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 27 ml, 27,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
- 10 (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **110-2** (1,0 g, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

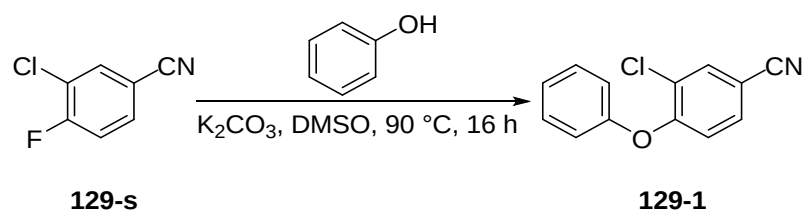
Síntesis de 2-bromo-4-metil-1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)pentan-1-ona (**110-3**)



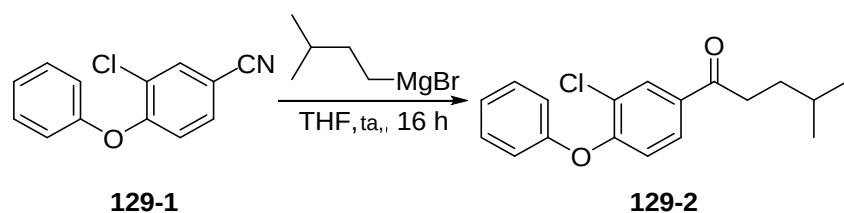
- 15 [0348] Una mezcla de **110-2** (0,60 g, 1,52 mmol) y PTAT (682 mg, 1,82 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **110-3** (677 mg, 100% de rendimiento) en
- 20 forma de aceite amarillo.

Síntesis de 4-metil-2-tiocianato-1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)pentan-1-ona (**110**)

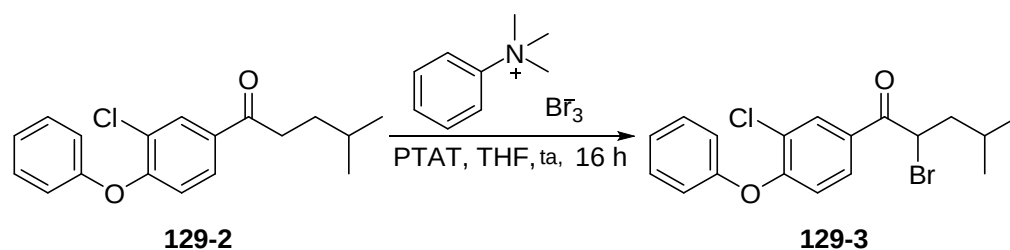
Síntesis de 3-cloro-4-fenoxibenzonitrilo (129-1)



Síntesis de 1-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-metilpentan-1-ona (129-2)

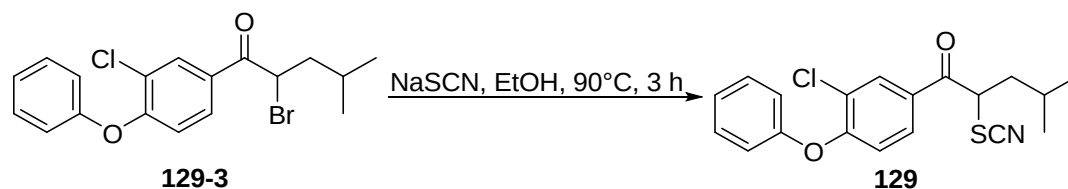


Síntesis de 2-bromo-1-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-metilpentan-1-ona (129-3)



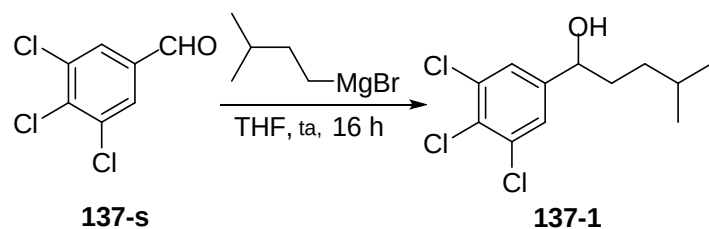
[0352] Una mezcla de **129-2** (1,10 g, 3,64 mmol) y PTAT (1,64 g, 4,37 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **129-3** (1,40 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 1-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-metil-2-tiocianatopentan-1-ona (**129**)



[0353] Una mezcla de **129-3** (1,40 g, 3,64 mmol) y NaSCN (590 mg, 7,28 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **129** (1,30 g, 78% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

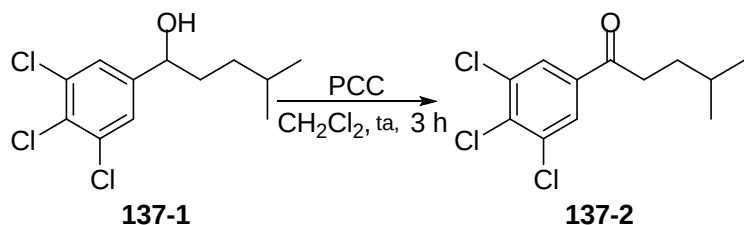
Síntesis de 4-metil-1-(3,4,5-triclorofenil)pentan-1-ol (**137-1**)



[0354] A una solución de **137-s** (750 mg, 3,60 mmol) en THF (10 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 7,2 ml, 7,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó

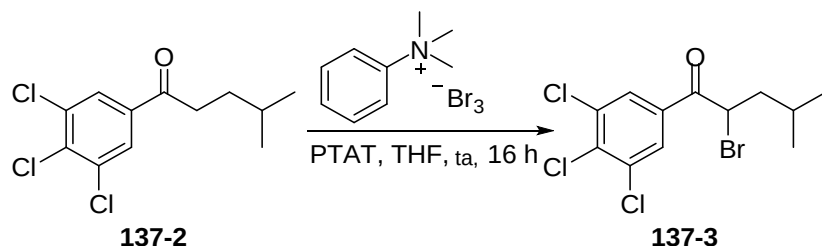
con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar **137-1** (800 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Síntesis de 4-metil-1-(3,4,5-triclorofenil)pentan-1-ona (**137-2**)



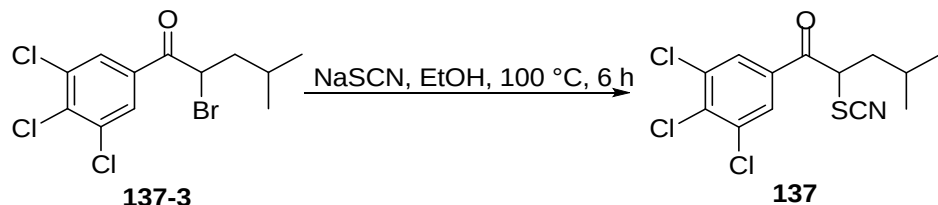
- 5 [0355] A una solución de **137-1** (800 mg, 3,60 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se agregó PCC (930 mg, 4,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **137-2** (190 mg, 23% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10 Síntesis de 2-bromo-4-metil-1-(3,4,5-triclorofenil)pentan-1-ona (**137-3**)



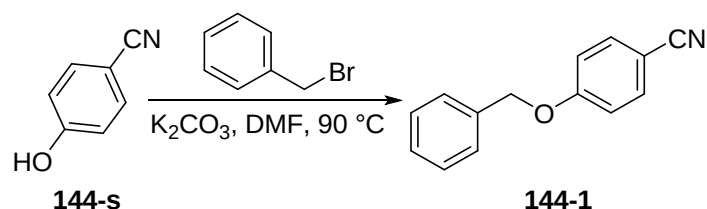
- [0356] Una mezcla de **137-2** (190 mg, 0,68 mmol) y PTAT (310 mg, 0,82 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **137-3** (241 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

15 Síntesis de 4-metil-2-tiocianato-1-(3,4,5-triclorofenil)pentan-1-ona (**137**)



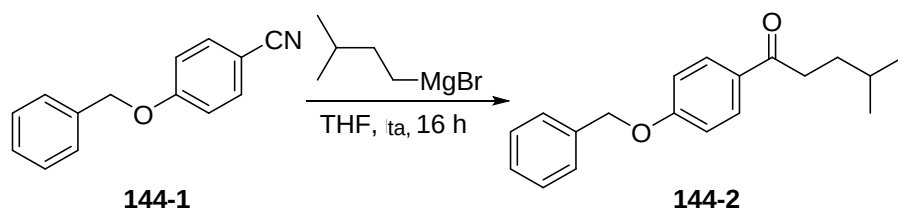
[0357] Una mezcla de **137-3** (241 mg, 0,68 mmol) y NaSCN (110 mg, 1,36 mmol) en EtOH (10,0 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **137** (130 mg, 28% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

5 Síntesis de 4-(benciloxi)benzonitrilo (**144-1**)



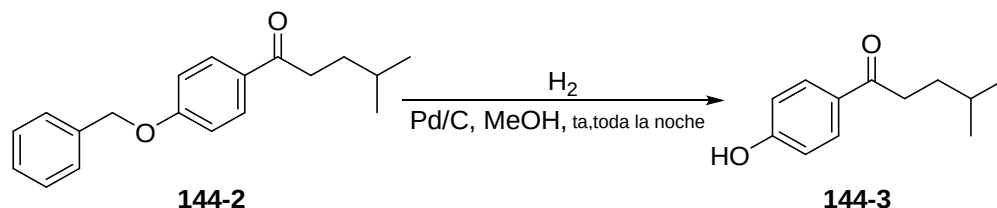
[0358] Una mezcla de **144-s** (10,0 g, 9,50 mmol), (bromometil)benceno (13,0 g, 12,0 mmol) y K_2CO_3 (11,0 g, 18,0 mmol) en DMSO (50,0 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **144-1** (8,0 g, 67% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10 Síntesis de 1-(4-(benciloxi)fenil)-4-metilpentan-1-ona (**144-2**)



[0359] A una solución de **144-1** (5,0 g, 17,8 mmol) en THF (50 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 26,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 60/1) para proporcionar **144-2** (4,0 g, 46% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

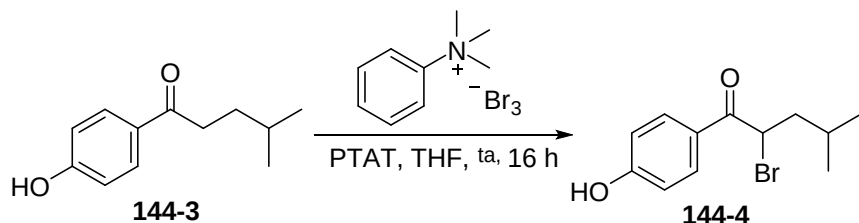
20 Síntesis de 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpentan-1-ona (**144-3**)



[0360] Una mezcla de **144-2** (2,0 g, 7,08 mmol) y Pd/C (200 mg) en MeOH (100 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se filtró

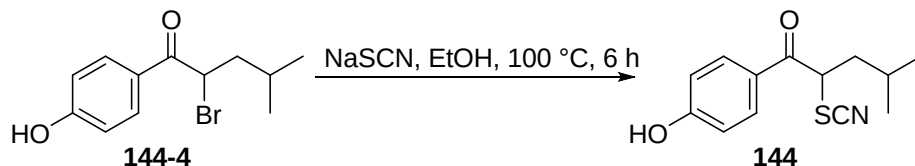
y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **144-3** (400 mg, 29% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)-4-metilpentan-1-ona (**144-4**)



[0361] Una mezcla de **144-3** (400 mg, 2,08 mmol) y PTAT (1,17 g, 3,12 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, el residuo se disolvió en H₂O (50 ml), y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30 ml x 2) y salmuera (30 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **144-4** (600 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

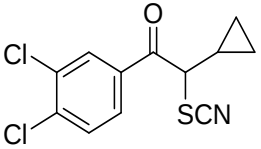
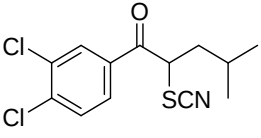
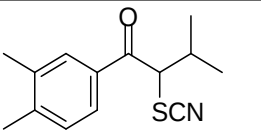
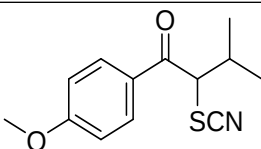
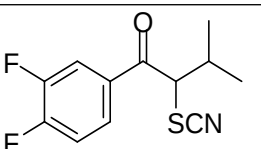
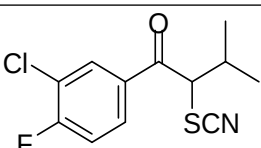
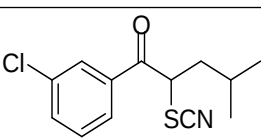
Síntesis de 1-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-tiocianatopentan-1-ona (**144**)

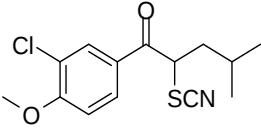
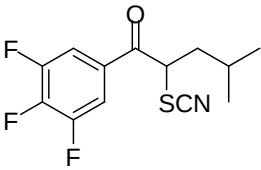
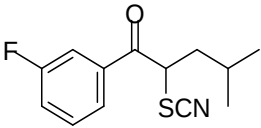
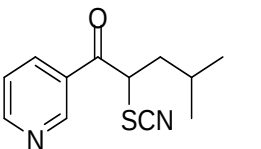
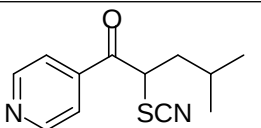
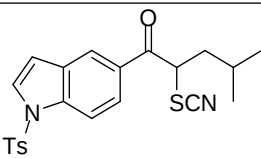
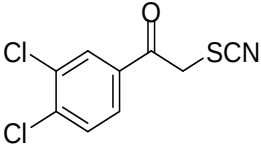


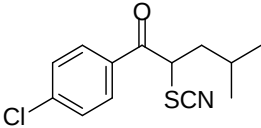
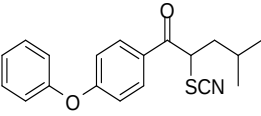
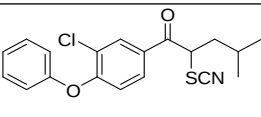
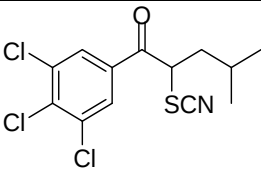
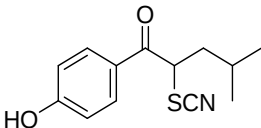
[0362] Una mezcla de **144-4** (600 mg, 2,21 mmol) y NaSCN (359 mg, 4,43 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **144** (200 mg, 36% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Tabla 2-1: Datos de caracterización para los Compuestos

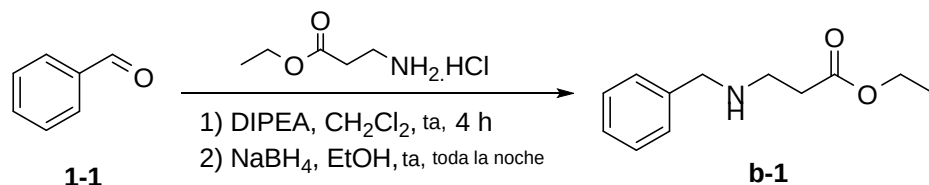
Compuestos	Estructura química	LCMS
A		Método B , La pureza es 81,7%, Rt = 2,283 min; MS Calc.: 287,0; MS Hallada: 288,0 [M + H] ⁺ .

Compuestos	Estructura química	LCMS
B		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,053 min; MS Calc.: 284,98; Sin MS hallada.
C		Método B , La pureza es 75,2%, Rt = 2,480 min; MS Calc.:301,0; MS Hallada: 324,1 [M + Na] ⁺ .
100		Método B , La pureza es 71,4%, Rt = 2,043 min; MS Calc.:247,1; MS Hallada: 248,3 [M + H] ⁺ .
101		Método C , La pureza es 64,8%, Rt = 2,153 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 250,4 [M + H] ⁺ .
102		Sin datos de MS.
103		Método B , La pureza es 72,0%, Rt = 2,038 min; MS Calc.:271,0; MS Hallada: 272,0 [M + H] ⁺ .
104		Método B , La pureza es 94,0%, Rt = 2,070 min; MS Calc.:267,1; Sin MS hallada.

Compuestos	Estructura química	LCMS
105		Método B , La pureza es 93,8%, Rt = 2,038 min; MS Calc.:297,1; MS Hallada: 298,1 [M + H] ⁺ .
106		Método B , La pureza es 86,5%, Rt = 2,060 min; MS Calc.:287,1; MS Hallada: 288,2 [M + H] ⁺ .
107		Método B , La pureza es 75,0%, Rt = 1,998 min; MS Calc.:251,1; MS Hallada: 252,3 [M + H] ⁺ .
108		Método B , La pureza es 43,8%, Rt = 1,668 min; MS Calc.:234,1; MS Hallada: 235,1 [M + H] ⁺ .
109		Método B , La pureza es 50,3%, Rt = 1,648 min; MS Calc.:234,1; MS Hallada: 235,1 [M + H] ⁺ .
110		Método B , La pureza es 88,0%, Rt = 2,149 min; MS Calc.:426,1; MS Hallada: 427,1 [M + H] ⁺ .
115		Sin datos de MS.

Compuestos	Estructura química	LCMS
119		Método B , La pureza es 89,5%, Rt = 2,072 min; MS Calc.:267,1; Sin MS hallada.
128		Método B , La pureza es 98,0%, Rt = 2,157 min; MS Calc.:325,1; MS Hallada: 326,2 [M + H] ⁺ .
129		Método B , La pureza es 39,8%, Rt = 2,211 min; MS Calc.:359,1; MS Hallada: 360,1 [M + H] ⁺ .
137		Método B , La pureza es 78,5%, Rt = 2,232 min; MS Calc.:335,0; Sin MS hallada.
144		Método B , La pureza es 39,8%, Rt = 1,799 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 250,1 [M + H] ⁺ .

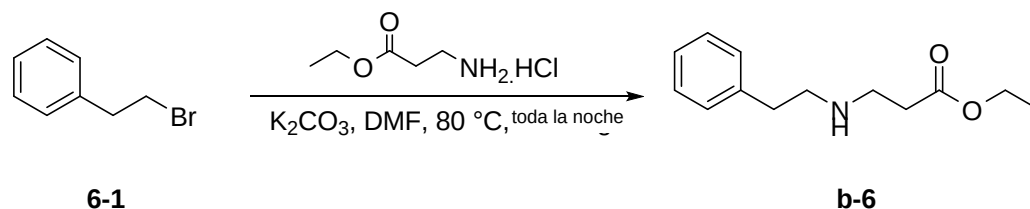
Síntesis de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (b-1)



[0363] A una mezcla de **1-1** (3,0 g, 28,3 mmol) y 3-aminopropanoato de etilo clorhidrato (4,50 g, 31,0 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregó DIPEA (4,50 g, 33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, se filtró, y el residuo se concentró y se disolvió con EtOH (100 ml). A la reacción se agregó NaBH₄ (1,10 g, 28,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH = 50/1) para

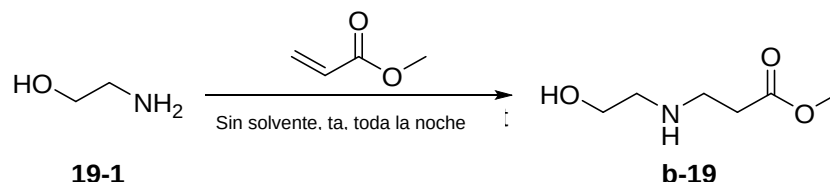
proporcionar **6-1** (1,20 g, 61% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 3-(fenetilamino)propanoato de etilo (**b-6**)



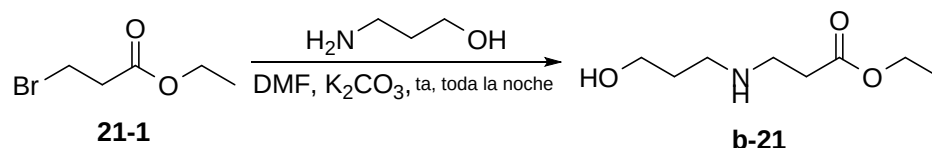
[0364] Una mezcla de **6-1** (1,0 g, 5,40 mmol), 3-aminopropanoato de etilo clorhidrato (1,60 g, 10,8 mmol) y K_2CO_3 (2,20 g, 16,2 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 50/1$) para proporcionar **b-6** (800 mg, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 3-(2-hidroxietilamino)propanoato de metilo (**b-19**)



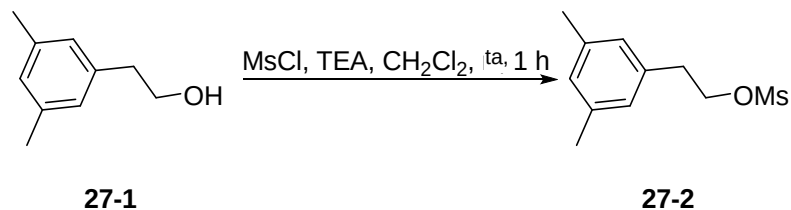
[0365] Una mezcla de **19-1** (1,0 g, 16,4 mmol) y acrilato de metilo (1,96 g, 19,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **b-19** (600 mg, 25% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 3-(3-hidroxipropilamino)propanoato de etilo (**b-21**)



[0366] Una mezcla de **21-1** (1,0 g, 5,50 mmol), 3-aminopropan-1-ol (830 mg, 11,0 mmol) y K_2CO_3 (2,30 g, 16,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 5/1$) para proporcionar **b-21** (320 mg, 33% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

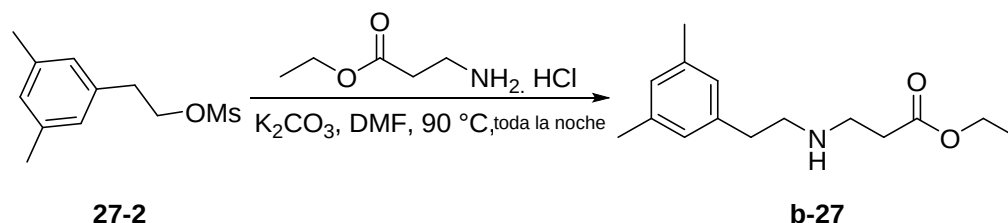
Síntesis de metanosulfonato de 3,5-dimetilfenetilo (27-2)



[0367] A una mezcla de **27-1** (1,50 g, 10,0 mmol) y TEA (2,0 g, 20,0 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó MsCl (1,70 g, 15,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

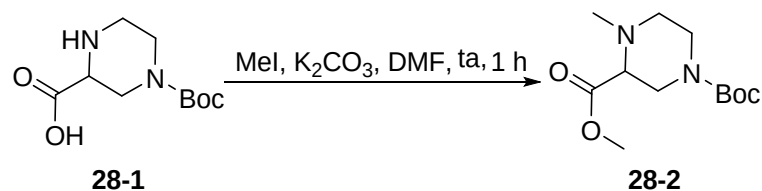
- 5 Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar **27-2** (2,20 g, 96% de rendimiento) en forma de sólido blanco, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional

Síntesis de 3-(3,5-dimetilfenetilamino)propanoato de etilo (b-27)



- 10 [0368] Una mezcla de **27-2** (2,20 g, 9,60 mmol), 3-aminopropanoato de etilo clorhidrato (2,90 g, 19,2 mmol) y K_2CO_3 (3,90 g, 28,2 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (30 ml x 2) y salmuera (20 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por
- 15 cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 50/1$) para proporcionar **b-27** (1,50 g, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

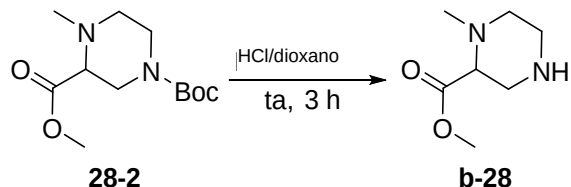
Síntesis de 3-metil 4-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butilo (28-2)



- 20 [0369] A una mezcla de **28-1** (1,0 g, 4,30 mmol) y K_2CO_3 (1,80 g, 12,9 mmol) en DMF (15 ml) se agregó yodometano (1,50 g, 10,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se

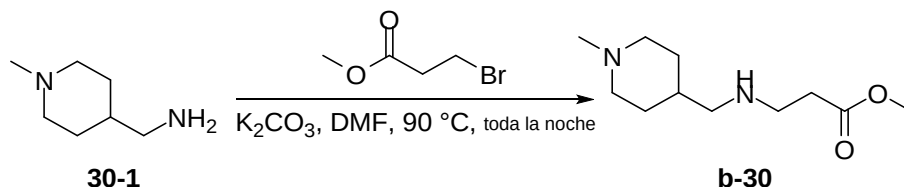
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 50/1$) para proporcionar **28-2** (500 mg, 61% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 1-metilpiperazin-2-carboxilato de metilo (b-28)



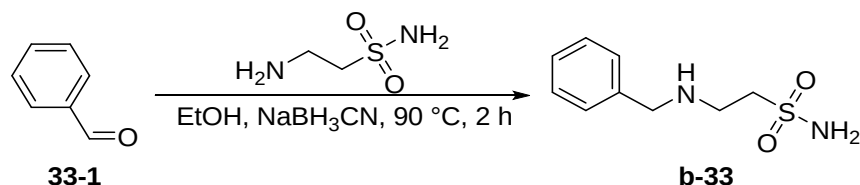
- 5 [0370] Una mezcla de **28-2** (500 mg, 1,94 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) para proporcionar **b-28** (100 mg, 33% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10 Síntesis de 3-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)propanoato de metilo (b-30)



- [0371] Una mezcla de **30-1** (1,0 g, 7,80 mmol), 3-bromopropanoato de metilo (644 mg, 3,90 mmol) y K_2CO_3 (2,20 g, 15,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) para proporcionar **b-30** (600 mg, 51% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

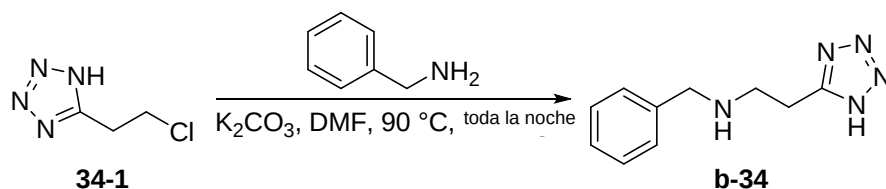
20 Síntesis de 2-(bencilamino)etanosulfonamida (b-33)



- [0372] Una mezcla de **33-1** (2,0 g, 18,8 mmol), 2-aminoetanosulfonamida (2,5 g, 20 mmol) y NaBH_3CN (2,3 g, 37,6 mmol) en EtOH (25 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 30/1$) para proporcionar **b-33** (1,40 g, 34% de

rendimiento) en forma de aceite incoloro.

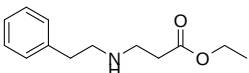
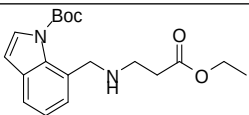
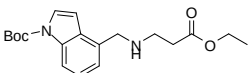
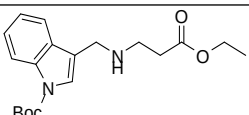
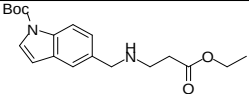
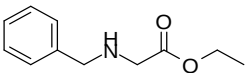
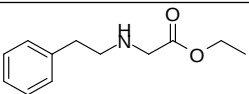
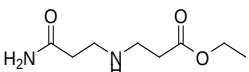
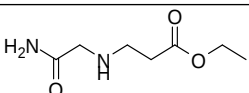
Síntesis de *N*-bencil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)etanamina (**b-34**)

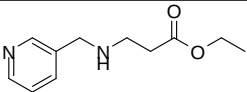
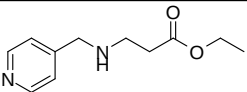
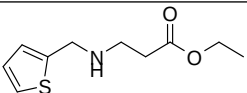
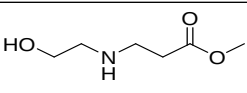
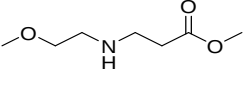
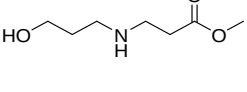
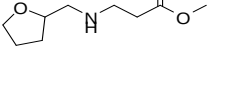
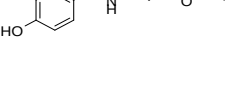
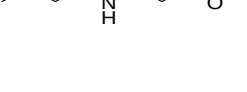


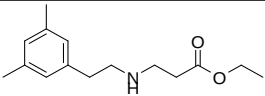
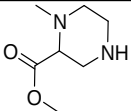
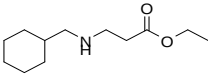
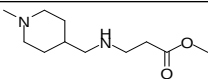
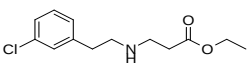
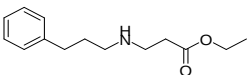
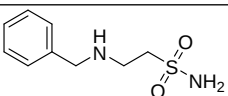
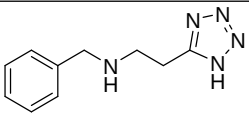
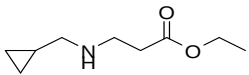
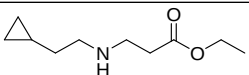
[0373] Una mezcla de **34-1** (150 mg, 1,10 mmol), fenilmetanamina (243 mg, 2,20 mmol) y K_2CO_3 (379 mg, 2,70 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (30 ml x 2) y salmuera (20 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/CH_3OH = 5/1$) para proporcionar **b-34** (100 mg, 49% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

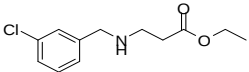
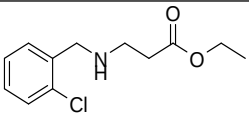
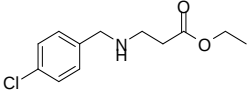
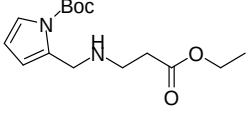
Esquema 2: Datos de caracterización para los Compuestos

Compuestos	Estructura química	LCMS
b-1		Método B , La pureza es 70,1%, $R_t = 1,210$ min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 194,3 $[M + H]^+$.
b-2		Método B , La pureza es 79,7%, $R_t = 1,307$ min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 252,3 $[M + H]^+$.
b-3		Método B , La pureza es 69,5%, $R_t = 1,383$ min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 238,3 $[M + H]^+$.
b-4		Método B , La pureza es 81,2%, $R_t = 1,296$ min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 224,2 $[M + H]^+$.
b-5		Método B , La pureza es 50,2%, $R_t = 1,357$ min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 226,2 $[M + H]^+$.

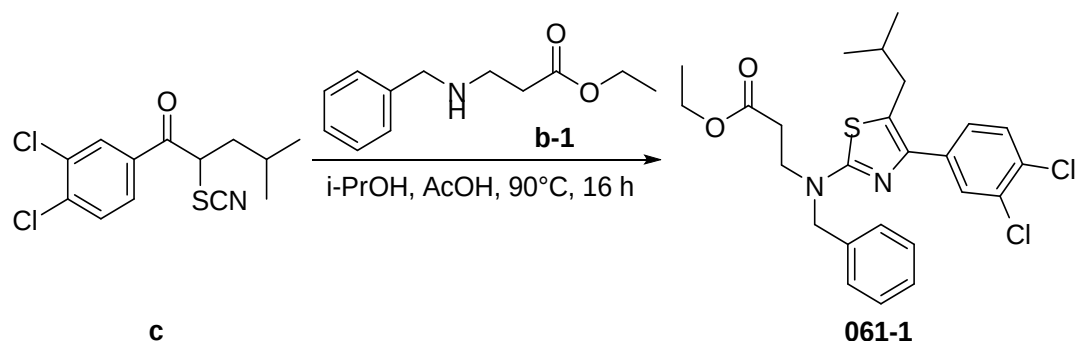
Compuestos	Estructura química	LCMS
b-6		Método C , La pureza es 86,5%, Rt = 1,644 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 222,3 [M + H] ⁺ .
b-7		Método B , La pureza es 88,2%, Rt = 2,131 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 347,2 [M + H] ⁺ .
b-8		Método B , La pureza es 94,6%, Rt = 1,648 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 347,2 [M + H] ⁺ .
b-9		Método B , La pureza es 85,7%, Rt = 1,625 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 347,2 [M + H] ⁺ .
b-10		Método C , La pureza es 80,8%, Rt = 2,340 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 347,3 [M + H] ⁺ .
b-11		Método C , La pureza es 60,4%, Rt = 1,802 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 194,2 [M + H] ⁺ .
b-12		Método C , La pureza es 92,9%, Rt = 1,761 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 208,2 [M + H] ⁺ .
b-14		Método C , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 189,2 [M + H] ⁺ .
b-15		Método C , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 175,2 [M + H] ⁺ .

Compuestos	Estructura química	LCMS
b-16		Método C , La pureza es 63,0%, Rt = 1,334 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 209,4 [M + H] ⁺ .
b-17		Método C , La pureza es 43,6%, Rt = 1,331 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 209,4 [M + H] ⁺ .
b-18		Método C , La pureza es 93,8%, Rt = 1,807 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 214,3 [M + H] ⁺ .
b-19		Método C , La pureza es 78,4%, Rt = 1,303 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 234,2 [M + H] ⁺ .
b-20		Método C , La pureza es 54,8%, Rt = 1,570 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 248,4 [M + H] ⁺ .
b-21		Método B , La pureza es 64,0%, Rt = 1,683 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 281,3 [M + H] ⁺ .
b-22		Método B , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 202,2 [M + H] ⁺ .
b-23		Método B , La pureza es 66,4%, Rt = 1,079 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 224,3 [M + H] ⁺ .
b-24		Método B , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 175,3 [M + H] ⁺ .
b-26		Método C , La pureza es 21,0%, Rt = 1,132 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 200,3 [M + H] ⁺ .

Compuestos	Estructura química	LCMS
b-27		Método B , La pureza es 60,6%, Rt = 1,476 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 250,3 [M + H] ⁺ .
b-28		Método C , La pureza es 91,9%, Rt = 0,979 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 159,2 [M + H] ⁺ .
b-29		Método B , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 214,3 [M + H] ⁺ .
b-30		Método B , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 215,3 [M + H] ⁺ .
b-31		Método B , Sin pureza, Rt = 1,423 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 242,2 [M + H] ⁺ .
b-32		Método A , La pureza es 66,3%, Rt = 0,505 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 236,2 [M + H] ⁺ .
b-33		Método C , La pureza es 82,6%, Rt = 1,406 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 215,1 [M + H] ⁺ .
b-34		Método C , La pureza es 39,6%, Rt = 1,043 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 204,2 [M + H] ⁺ .
b-35		Método C , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 172,1 [M + H] ⁺ .
b-36		Método B , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:249,1; MS

Compuestos	Estructura química	LCMS
		Hallada: 186,3 [M + H] ⁺ .
b-37		Método B , La pureza es 95,1%, Rt = 1,250 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 242,2 [M + H] ⁺ .
b-38		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,286 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 242,2 [M + H] ⁺ .
b-39		Método B , La pureza es 59,2%, Rt = 1,358 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 242,2 [M + H] ⁺ .
b-40		Método B , La pureza es 96,5%, Rt = 1,489 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 297,3 [M + H] ⁺ .

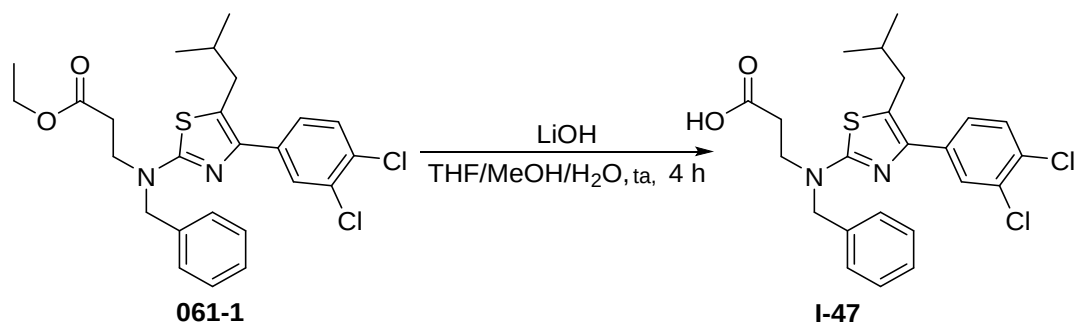
Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (061-1)



- 5 [0374] Una mezcla de **c** (150 mg, 0,50 mmol), **b-1** (144 mg, 0,75 mmol) y AcOH (60 mg, 1,0 mmol) en *i*-PrOH (3,00 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 120/1) para proporcionar **061-1** (80,0 mg, 33% de

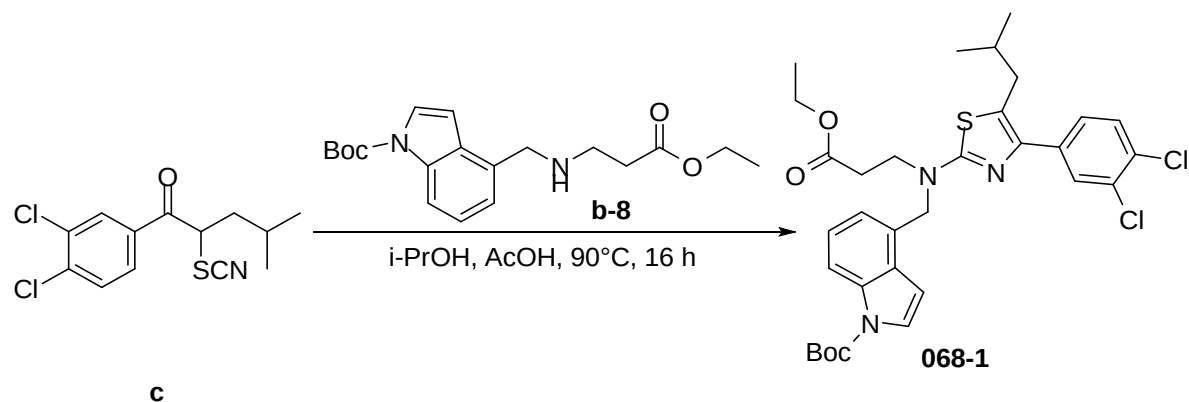
rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-47)



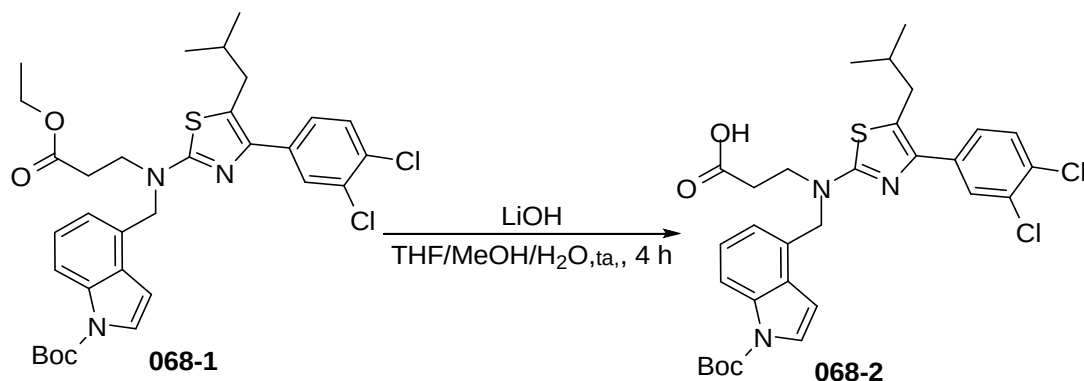
[0375] A una solución de **061-1** (80,0 mg, 0,163 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 8 ml) se
 5 agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,22 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-47** (30,0 mg, 40% de rendimiento) en
 10 forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-(((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)(3-etoxi-3-oxopropil)amino)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (068-1)



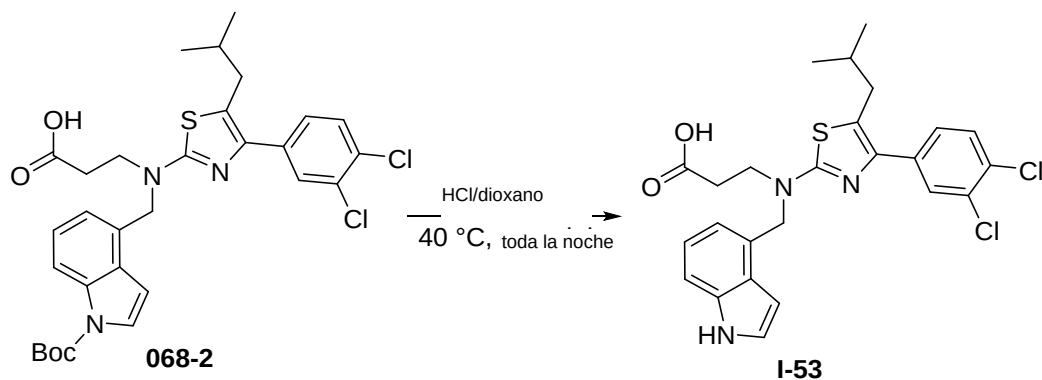
[0376] Una mezcla de **c** (100 mg, 0,33 mmol), **b-8** (138 mg, 0,39 mmol) y AcOH (40 mg, 0,66 mmol)
 15 en *i*-PrOH (4,00 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 120/1) para proporcionar **068-1** (95,0 mg, 45% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(((1-(*ter*-butoxicarbonil)-1H-indol-4-il)metil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (068-2)



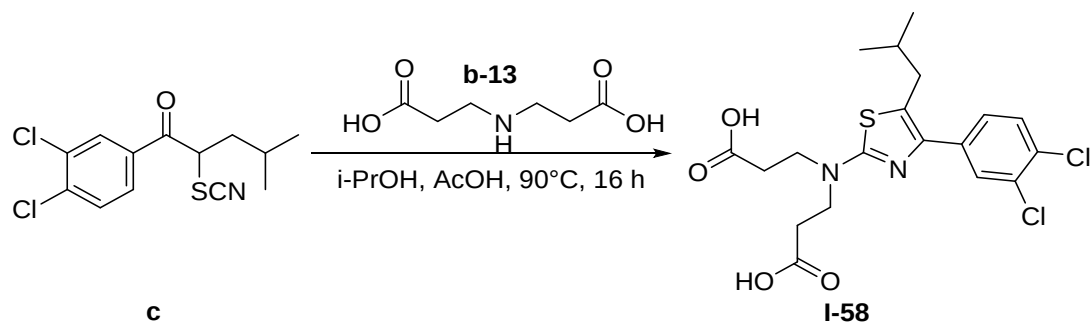
[0377] A una solución de **068-1** (95,0 mg, 0,151 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 8 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,21 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar **068-2** (60,0 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(((1*H*-indol-4-il)metil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-53)



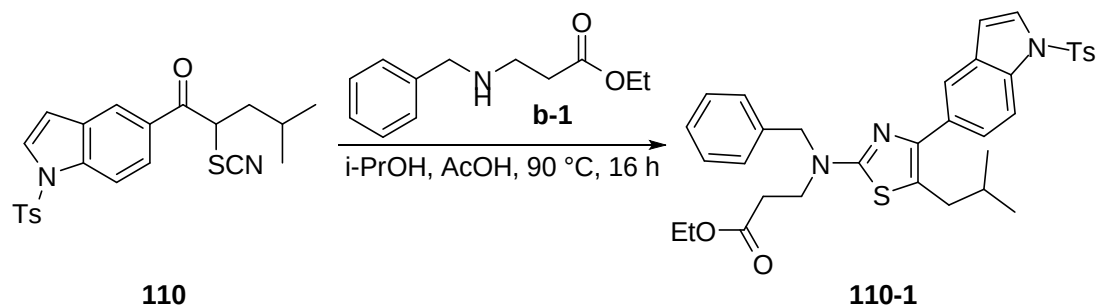
[0378] Una mezcla de **068-2** (60,0 mg, 0,10 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,00 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-53** (13,0 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3,3'-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)azanediiil)diopropanoico (I-58)



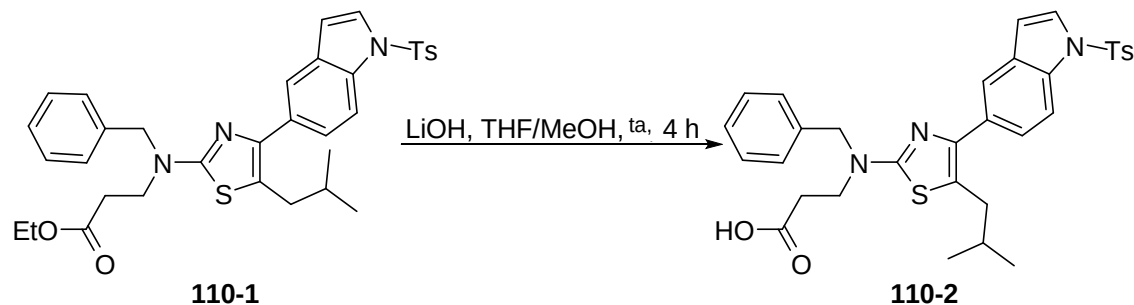
[0379] Una mezcla de **c** (120 mg, 0,399 mmol), **b-13** (77,2 mg, 0,479 mmol) y AcOH (47,9 mg, 0,798 mmol) en *i*-PrOH (2,00 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-58** (10,0 mg, 5,6% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(5-isobutil-4-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)thiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**110-1**)



[0380] Una mezcla de **110** (200 mg, 0,44 mmol), **b-1** (110 mg, 0,53 mmol) y AcOH (53,0 mg, 0,88 mmol) en *i*-PrOH (3,00 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 120/1$) para proporcionar **110-1** (110 mg, 49% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

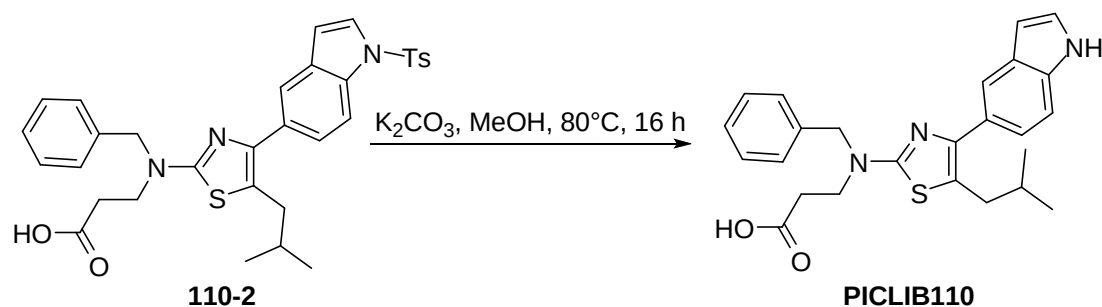
Síntesis de ácido 3-(bencil(5-isobutil-4-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)thiazol-2-il)amino)propanoico (**110-2**)



[0381] A una solución de **110-1** (110 mg, 0,179 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 10 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,21 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h.

Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar **110-2** (90,0 mg, 86% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

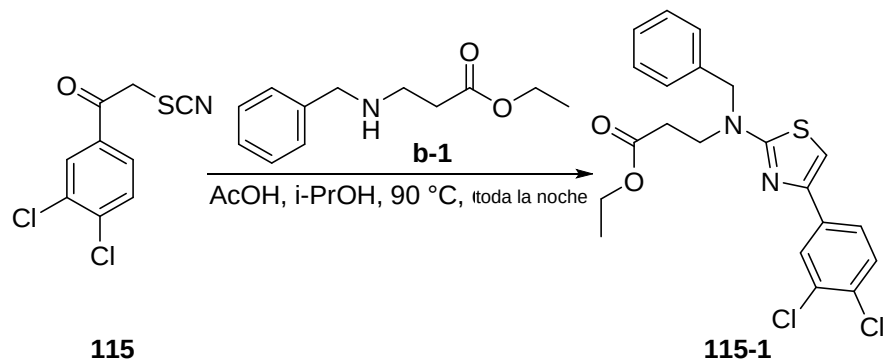
5 **Síntesis de ácido 3-((4-(1*H*-indol-5-il)-5-isobutiltiazol-2-il)(bencil)amino)propanoico (I-85)**



[0382] Una mezcla de **110-2** (90,0 mg, 0,153 mmol) y K₂CO₃ (42,3 mg 0,306 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-85** (20,0 mg, 30% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10

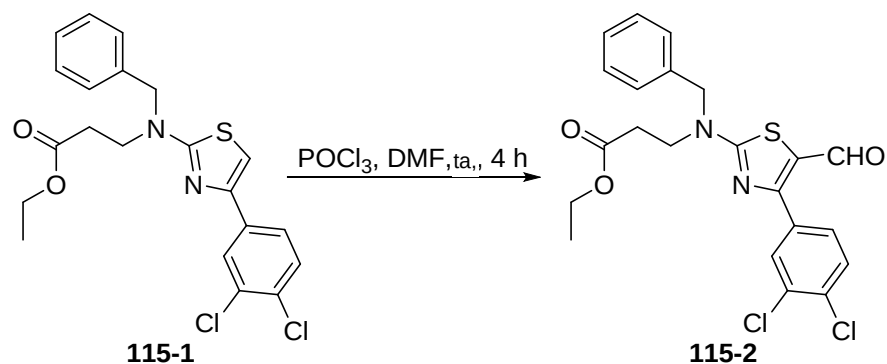
Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)thiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (115-1)



[0383] Una mezcla de **115** (500 mg, 2,03 mmol), **b-1** (505 mg, 2,44 mmol) y AcOH (244 mg, 4,06 mmol) en *i*-PrOH (10,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 15/1) para proporcionar **115-1** (190 mg, 22% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

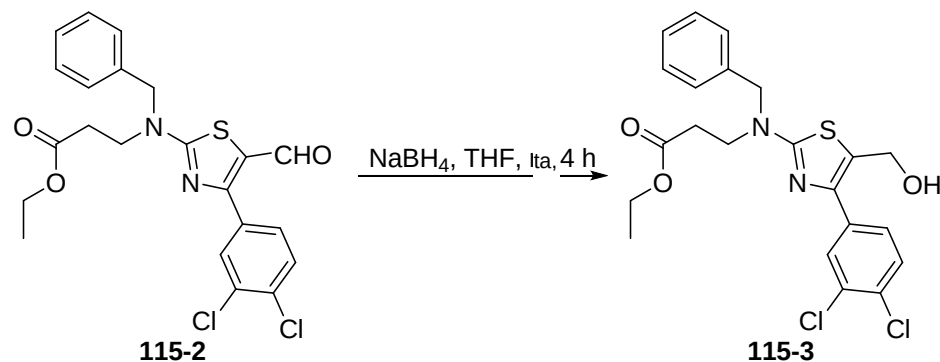
15

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-formiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (115-2)



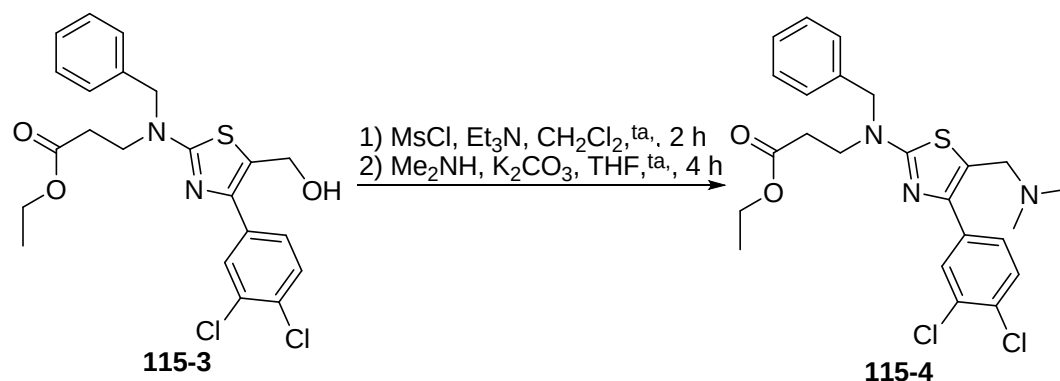
[0384] Una mezcla de **115-1** (200 mg, 0,46 mmol) y POCl_3 (177 mg, 1,16 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/1$) para proporcionar **115-2** (120 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**115-3**)



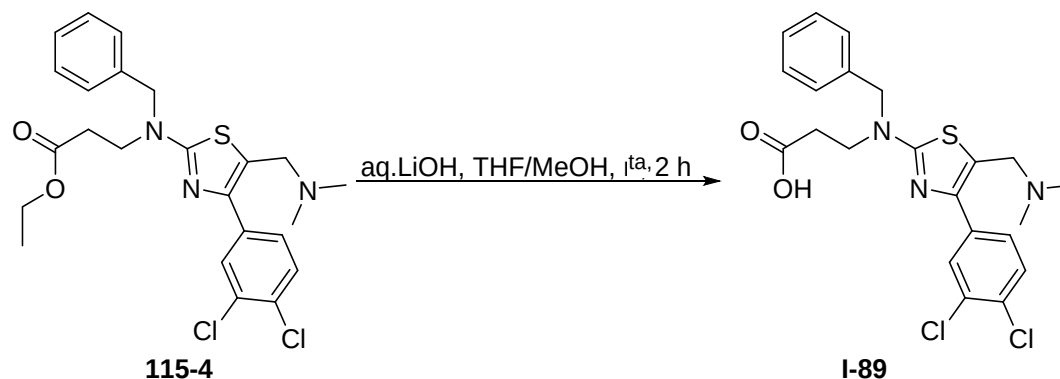
[0385] Una mezcla de **115-2** (1,0 g, 0,45 mmol) y NaBH_4 (380 mg, 0,88 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 60/1$) para proporcionar **115-3** (700 mg, 87% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**115-4**)



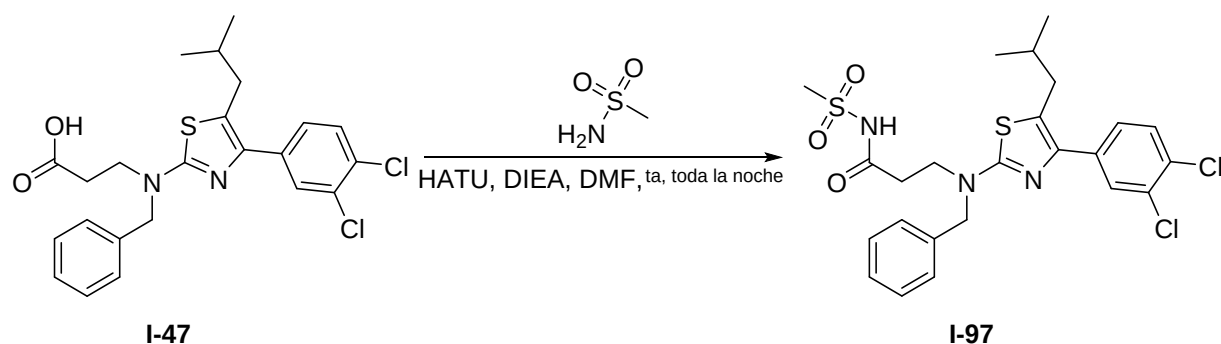
[0386] Una mezcla de **115-3** (200 mg, 0,43 mmol), MsCl (100 mg, 0,86 mmol) y Et₃N (109 mg, 1,08 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se disolvió con THF (10 ml). A la reacción se agregó dimetilamina (1,0 M en THF, 0,65 ml, 0,65 mmol) y K₂CO₃ (119 mg, 0,86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/CH₃OH = 100/1) para proporcionar **115-4** (130 mg, 61% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-((dimetilamino)metil)thiazol-2-il)amino)propanoico (I-89)



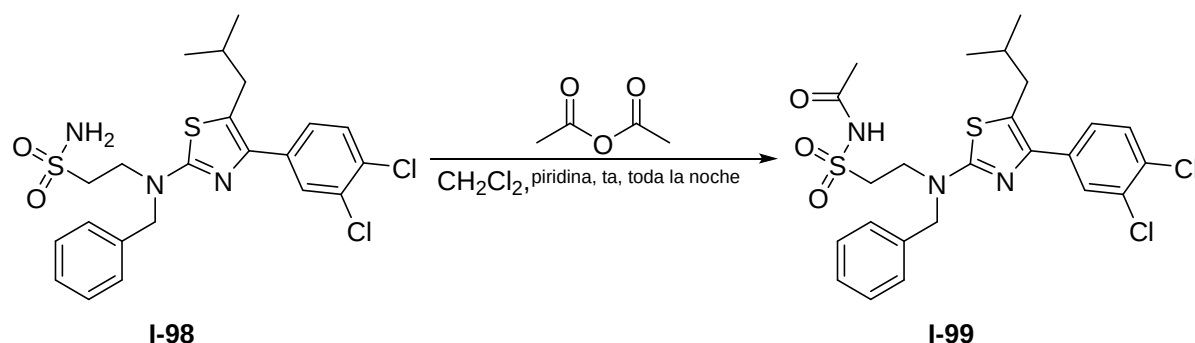
[0387] A una solución de **115-4** (130 mg, 0,263 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-89** (80,0 mg, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-N-(metilsulfonil)propanamida (I-97)



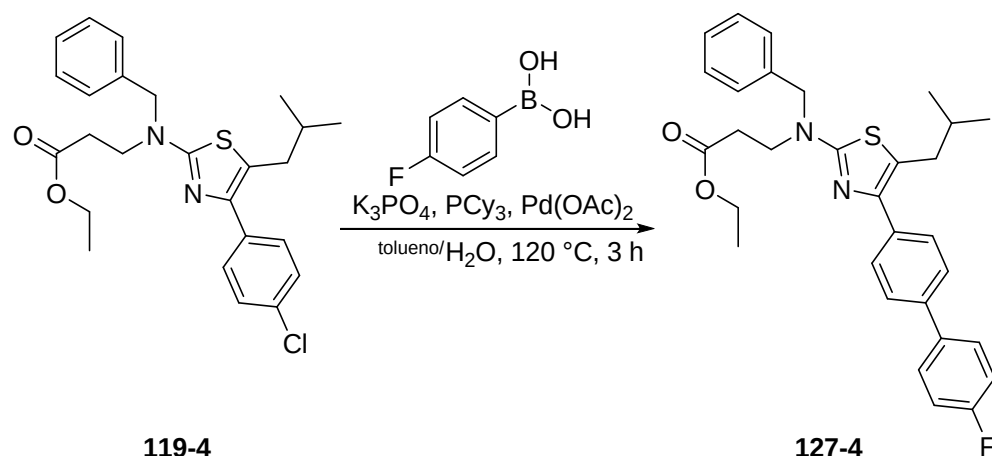
[0388] Una mezcla de **I-47** (25,0 mg, 0,054 mmol), metanosulfonamida (6,18 mg, 0,065 mmol), HATU (41,1 mg, 0,108 mmol) y DIPEA (20,9 mg, 0,162 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml), y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-97** (5,0 mg, 16% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de N-(2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)etilsulfonil)acetamida (I-99)



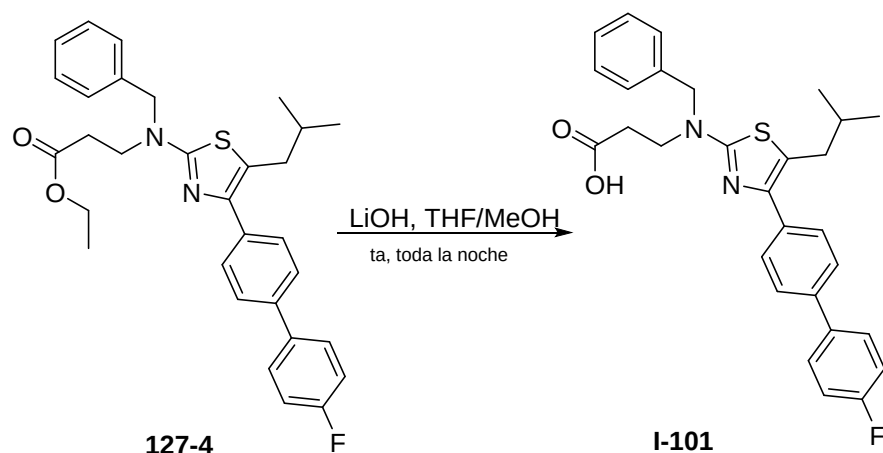
[0389] A una mezcla de **I-98** (60,0 mg, 0,120 mmol) y piridina (0,2 ml) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se agregó anhídrido acético (36,0 mg, 0,360 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-99** (15,0 mg, 36% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (127-4)



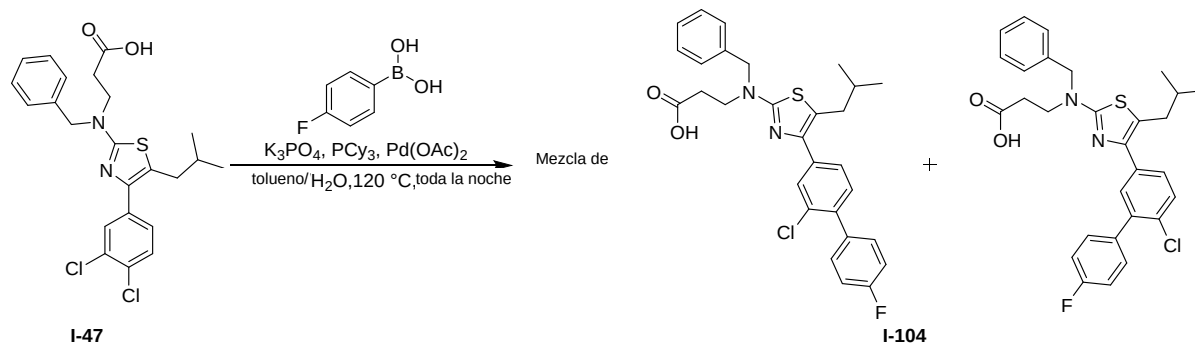
[0390] Una mezcla de **119-4** (350 mg, 0,76 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (160 mg, 1,14 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,076 mmol), PCy₃ (43 mg, 0,152 mmol) y K₃PO₄ (484 mg, 2,28 mmol) en tolueno/H₂O (v/v = 10/1, 22,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **127-4** (160 mg, 53% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-101)

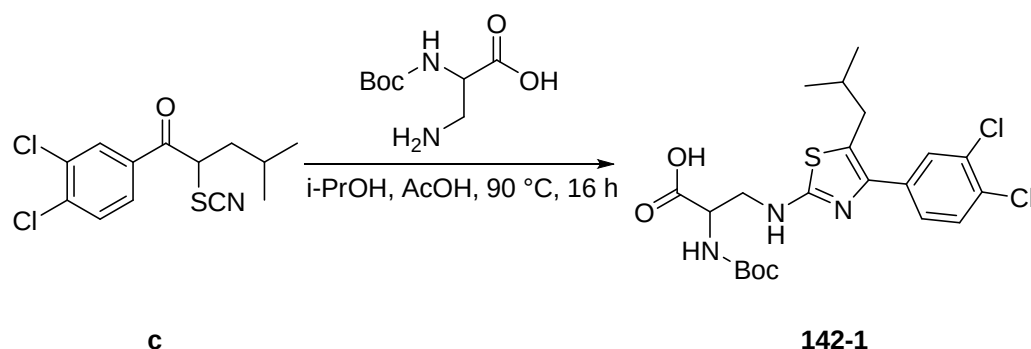


[0391] A una solución de **127-4** (160 mg, 0,310 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-101** (34,0 mg, 28% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de la mezcla de ácido 3-(bencil(4-(2-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico y ácido 3-(bencil(4-(6-cloro-4'-fluorobifenil-3-il)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-104)

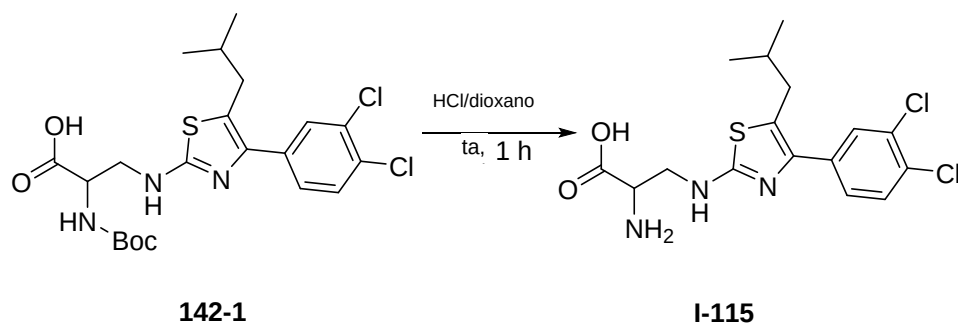


- 5 [0392] Una mezcla de **I-47** (200 mg, 0,432 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (121 mg, 0,866 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,7 mg, 0,0433 mmol), PCy_3 (25,2 mg, 0,0866 mmol) y K_3PO_4 (184 mg, 0,866 mmol) en tolueno/ H_2O (v/v = 10/1, 2,20 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-104** (60,0 mg, 27% de rendimiento) en forma de sólido blanco.
- 10 **Síntesis de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (142-1)**



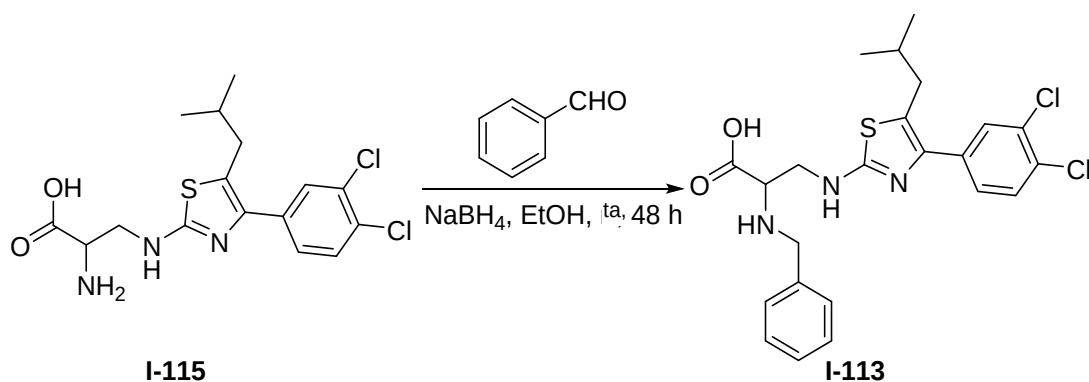
- 15 [0393] Una mezcla de **c** (600 mg, 1,99 mmol), ácido 3-amino-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico (448 mg, 2,19 mmol) y $AcOH$ (239 mg, 3,99 mmol) en $i\text{-PrOH}$ (5,0 ml) se agitó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar **142-1** (800 mg, 82% de rendimiento) en forma de aceite amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 2-amino-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-115)



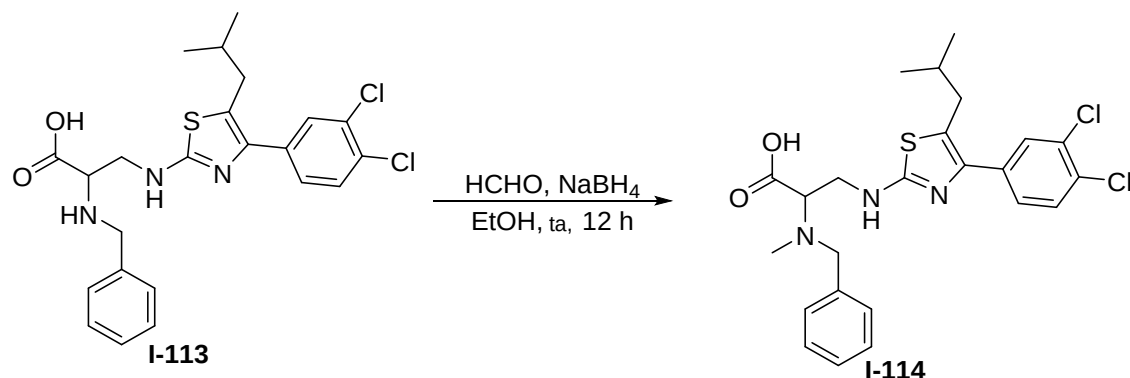
[0394] Una mezcla de **142-1** (800 mg, 1,64 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-115** (600 mg, 94% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-(bencilamino)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-113)



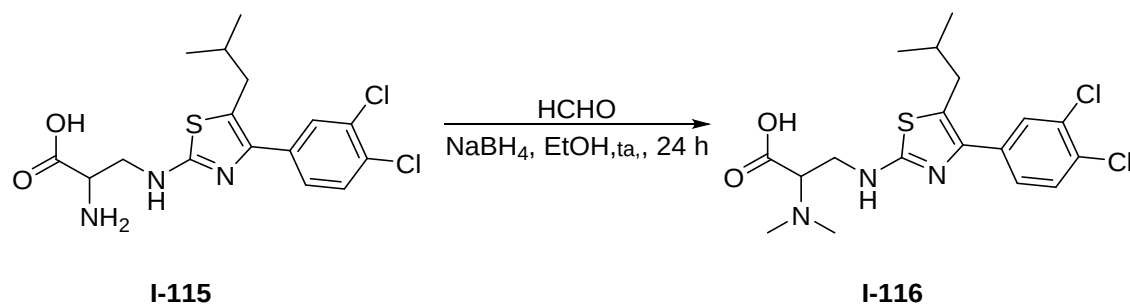
[0395] Una mezcla de **I-115** (100 mg, 0,26 mmol), benzaldehído (30,2 mg, 0,28 mmol) y NaBH₄ (9,82 mg, 0,26 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-113** (30 mg, 24% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-114)



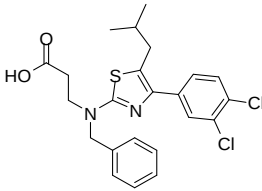
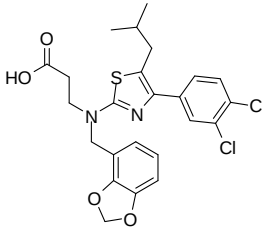
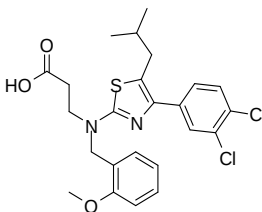
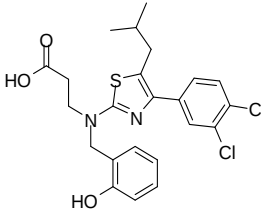
[0396] Una mezcla de **I-113** (180 mg, 0,377 mmol), formaldehído (37% en H₂O, 34 mg, 0,414 mmol) y NaBH₄ (14,3 mg, 0,377 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-114** (20 mg, 11% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

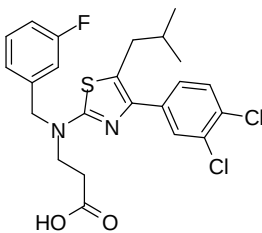
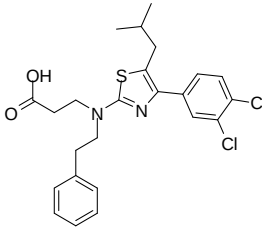
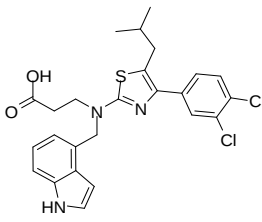
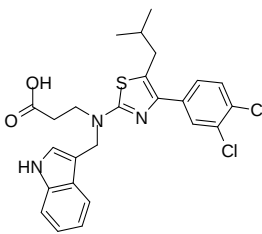
Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-(dimetilamino)propanoico (I-116)

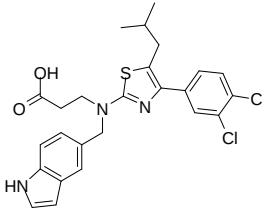
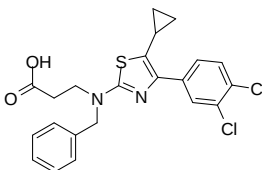
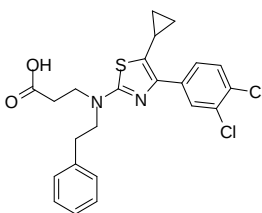
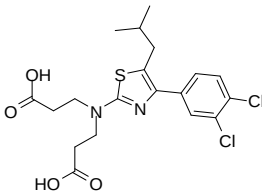


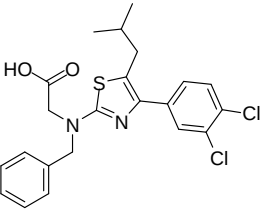
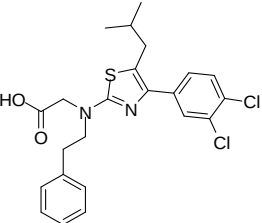
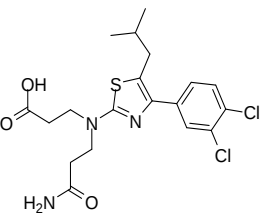
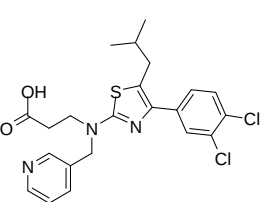
[0397] Una mezcla de **I-115** (200 mg, 0,517 mmol), formaldehído (37% en H₂O, 105 mg, 1,29 mmol) y NaBH₄ (39,3 mg, 1,03 mmol) en EtOH (15,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-116** (110 mg, 51% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Tabla 2-3: Datos de caracterización para los Compuestos

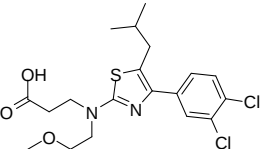
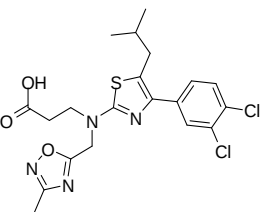
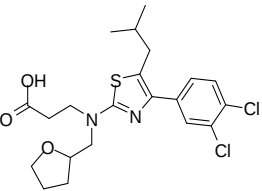
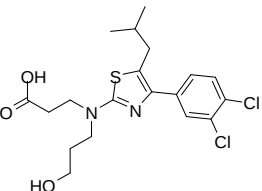
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
47		Método C , La pureza es 98,9%, Rt = 2,132 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,70–1,72 (1H, m), 2,58–2,62 (4 H, m), 3,64 (2 H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,26–7,36 (5 H, m), 7,50 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 12,32 (1 H, brs).
48		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,030 min; MS Calc.: 506,1; MS Hallada: 507,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,62 (4H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,61 (2H, s), 6,04 (2H, s), 6,78–6,87 (3H, m), 7,52(1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 12,41–12,48 (1H, brs).
49		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,074 min; MS Calc.: 492,1; MS Hallada: 493,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,60–2,67 (4H, m), 3,68 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,92 (H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,82 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,25–7,30 (1H, m), 7,50–7,53 (1H, m), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,73 (1H, s), 12,17–12,48 (1 H, brs).
50		Método C , La pureza es 98,3%, Rt = 1,995 min; MS Calc.: 478,1; MS Hallada: 479,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,61–2,67 (4H, m), 3,65 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,58 (2H, s), 6,76 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 6,82 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,08–7,13 (2H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,74 (1H, s).

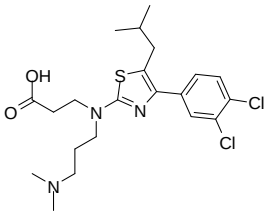
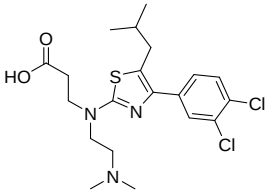
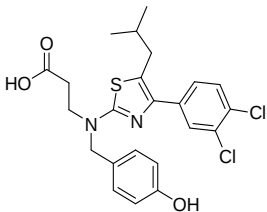
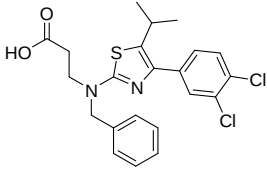
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
51		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,060 min; MS Calc.: 480,1; MS Hallada: 481,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,57–2,63 (4H, m), 3,65 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,70 (2H, s), 7,08–7,15 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J = 2,0 Hz).
52		Método C , La pureza es 95,1%, Rt = 2,139 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 477,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 8,8 Hz), 1,74–1,76 (1H, m), 2,56–2,62 (4H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,55–3,60 (4H, m), 7,19–7,31 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,33 (1H, brs).
53		Método B , La pureza es 96,4%, Rt = 2,090 min; MS Calc.: 502,1; MS Hallada: 502,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,72–1,76 (1H, m), 2,51–2,53 (2H, m), 2,61 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,89 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30–7,33 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, s), 11,18 (1H, brs).
54		Método C , La pureza es 94,8%, Rt = 2,126 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,73–1,80 (1H, m), 2,48–2,54 (2H, m), 2,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,55 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,74 (1H, s), 6,95 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,09 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,53–7,56 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, s), 11,04 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
55		Método C , La pureza es 98,4%, Rt = 2,086 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,69–1,71 (1H, m), 2,56–2,62 (4H, m), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,67 (2H, s), 6,38 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,03 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 7,30–7,36 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 11,08 (1H, brs), 12,30 (1H, brs).
56		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 2,025 min; MS Calc.: 446,1; MS Hallada: 447,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,54 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,67 (2H, s), 5,08–5,15 (2H, m), 5,91–6,01 (1H, m), 7,24–7,29 (3H, m), 7,32–7,36 (2H, m), 7,53 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
57		Método C , La pureza es 98,7%, Rt = 2,090 min; MS Calc.: 460,1; MS Hallada: 461,3 [M + H] ⁺ .	δ: 2,51–2,53 (2H, m), 2,90 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,51 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 3,53–3,61 (4H, m), 5,11 (1H, s), 5,15 (1H, dd, <i>J</i> = 6,8, 1,6 Hz), 5,93–6,01 (1H, m), 7,20 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,24–7,31 (4H, m), 7,54 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz).
58		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 1,563 min; MS Calc.: 444,1; MS Hallada: 445,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,71–1,78 (1H, m), 2,43–2,45 (4H, m), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,57 (4H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

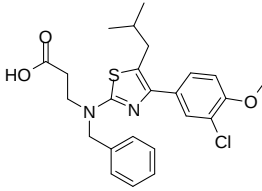
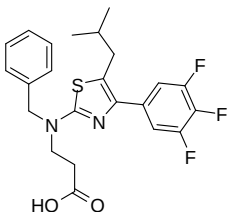
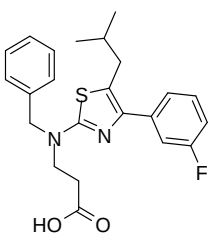
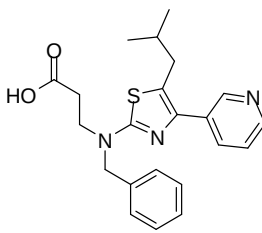
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
59		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,055 min; MS Calc.: 448,1; MS Hallada: 449,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,71–1,76 (1H, m), 2,62 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,97 (2H, brs), 4,67 (2H, s), 7,28 (1H, dd, <i>J</i> = 8,8, 4,0 Hz), 7,33–7,35 (4H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
60		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,128 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,74–1,78 (1H, m), 2,62 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,93 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 3,96 (2H, s), 7,18–7,32 (5H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
61		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,764 min; MS Calc.: 443,1; MS Hallada: 444,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,74–1,81 (1H, m), 2,43 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,62 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,56–3,62 (4H, m), 6,88 (1H, brs), 7,42 (1H, brs), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
62		Método C , La pureza es 99,3%, Rt = 1,941 min; MS Calc.: 463,1; MS Hallada: 464,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,59–2,63 (4H, m), 3,63–3,67 (2H, m), 4,69 (2H, s), 7,35 (1H, dd, <i>J</i> = 7,6, 4,8 Hz), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69–7,71 (2H, m), 8,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,8, 1,6 Hz), 8,53 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).

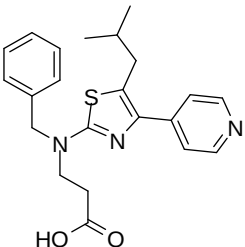
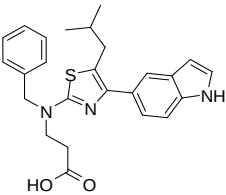
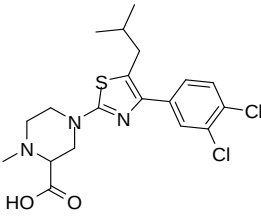
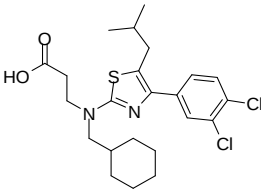
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
63		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 1,887 min; MS Calc.: 463,1; MS Hallada: 464,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,61–2,64 (1H, m), 3,66–3,70 (2H, m), 4,73 (2H, s), 7,28 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 8,52 (1H, dd, <i>J</i> = 4,4, 1,6 Hz).
64		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 1,754 min; MS Calc.: 429,1; MS Hallada: 430,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,72–1,76 (1H, m), 2,60 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,57 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,01 (2H, s), 7,05 (1H, brs), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).
65		Método C , La pureza es 98,6%, Rt = 2,028 min; MS Calc.: 468,1; MS Hallada: 469,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,72–1,77 (1H, m), 2,58–2,64 (4H, m), 3,57 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,81 (2H, s), 6,97 (1H, dd, <i>J</i> = 5,2, 3,6 Hz), 7,11 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 4,8, 1,2 Hz), 7,54 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 12,33 (1H, brs).
66		Método C , La pureza es 98,2%, Rt = 1,847 min; MS Calc.: 416,1; MS Hallada: 417,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,73–1,75 (1H, m), 2,53–2,60 (4H, m), 3,44 (3H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,57–3,64 (4H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).

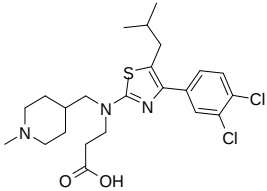
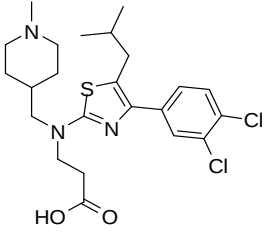
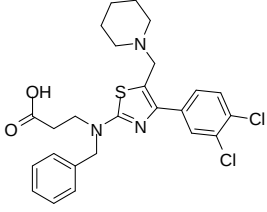
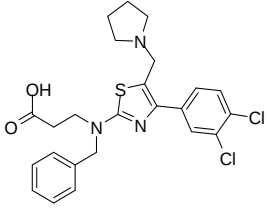
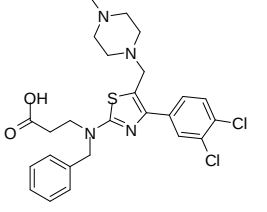
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
67		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 1,964 min; MS Calc.: 430,1; MS Hallada: 431,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,43–2,46 (2H, m), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,24 (3H, s), 3,51–3,58 (6H, m), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
68		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 1,951 min; MS Calc.: 469,1; MS Hallada: 469,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,60–2,63 (4H, m), 3,69 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,98 (2H, s), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz).
69		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 2,011 min; MS Calc.: 456,1; MS Hallada: 457,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,47–1,54 (1H, m), 1,73–1,95 (4H, m), 2,52–2,60 (4H, m), 3,48–3,53 (2H, m), 3,58–3,66 (3H, m), 3,76 (1H, dd, <i>J</i> = 14,8, 6,8 Hz), 4,06–4,13 (1H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).
70		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 1,846 min; MS Calc.: 430,1; MS Hallada: 431,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,69–1,78 (3H, m), 2,48–2,54 (2H, m), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,40–3,43 (5H, m), 3,58 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

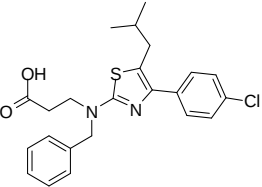
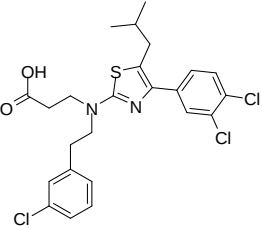
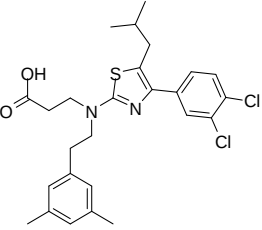
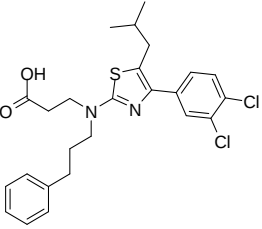
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
71		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 1,904 min; MS Calc.: 457,1; MS Hallada: 458,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4Hz), 2,13 (6H, s), 2,23 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,56–2,61 (4H, m), 3,37 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0Hz).
72		Método C , La pureza es 97,4%, Rt = 1,948 min; MS Calc.: 443,1; MS Hallada: 444,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,72–1,78 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,57–2,61 (4H, m), 3,47 (3H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,60 (3H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
73		Método C , La pureza es 98,9%, Rt = 1,968 min; MS Calc.: 478,1; MS Hallada: 479,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,60 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,10–3,12 (2H, m), 3,47 (2H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,50 (2H, s), 6,70 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
74		Método C , La pureza es 95,6%, Rt = 2,163 min; MS Calc.: 448,1; MS Hallada: 449,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,23–3,28 (1H, m), 3,63 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,25–7,36 (5H, m), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64–7,69 (2H, m), 12,34 (1H, brs).

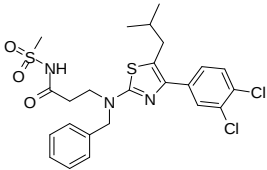
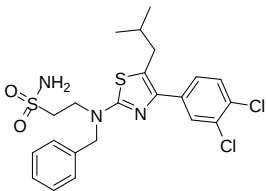
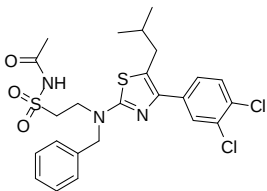
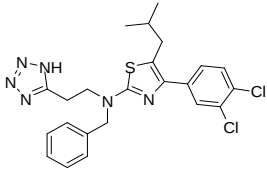
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
75		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,981 min; MS Calc.: 408,2; MS Hallada: 409,4 [M + H] ⁺ .	δ: 1,20 (6H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 2,24 (6H, d, <i>J</i> = 2,2 Hz), 2,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,23–3,28 (1H, m), 3,63 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,15–7,21, (2H, m), 7,27–7,38 (6H, m), 12,33 (1H, s).
76		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 1,824 min; MS Calc.: 410,2; MS Hallada: 411,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,18 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,19–3,26 (1H, m), 3,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,75 (3H, s), 4,63 (2H, s), 6,95 (2H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,24–7,36 (5H, m), 7,41 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 12,31 (1H, brs).
77		Método C , La pureza es 95,9%, Rt = 1,916 min; MS Calc.: 416,2; MS Hallada: 417,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,24–3,30 (1H, m), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,64 (2H, s), 7,26–7,36 (6H, m), 7,41–7,50 (2H, m), 12,31 (1H, brs).
78		Método C , La pureza es 99,2%, Rt = 1,975 min; MS Calc.: 432,1; MS Hallada: 433,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,19 (6 H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,59 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,19–3,24 (1H, m), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,64 (2H, s), 7,26–7,36 (5H, m), 7,43–7,48 (2H, m), 7,62 (1H, dd, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz), 12,08–12,32 (1H, m).
79		Método C , La pureza es 99,3%, Rt = 2,039 min; MS Calc.: 428,1; MS Hallada: 429,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 3,4 Hz), 1,70–1,16 (1H, m), 2,48 (2H, brs), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 3,57 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,65 (2H, s), 7,24–7,35 (6H, m), 7,41 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, <i>J</i> = 3,8 Hz), 7,52 (1H,

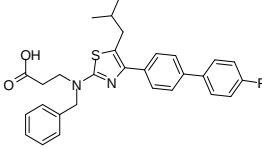
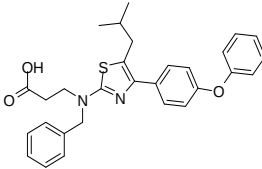
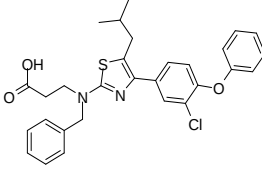
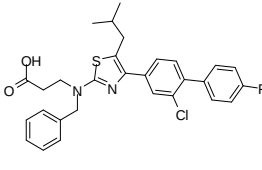
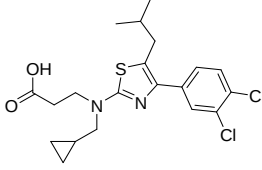
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			s).
80		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,988min; MS Calc.: 458,1; MS Hallada: 459,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 1,69–1,76 (1H, m), 2,55–2,58 (4H, m), 3,61 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,85 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,16(1H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz), 7,23–7,35 (5H, m), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, <i>J</i> = 1,0 Hz).
81		Método C , La pureza es 87,7%, Rt = 2,043 min; MS Calc.: 448,1; MS Hallada: 449,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 1,69–1,75 (1H, m), 2,55–2,63 (4H, m), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,65 (2H, s), 7,26–7,42(7H, m).
82		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 1,942 min; MS Calc.: 412,2; MS Hallada: 413,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 2,52 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,59 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,12 (1H, td, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz), 7,23–7,36 (7H, m), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 6,4 Hz).
83		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 1,876 min; MS Calc.: 395,2; MS Hallada: 396,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,70–1,75 (1H, m), 2,58–2,62 (4H, m), 3,63 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 7,6, 4,8 Hz), 7,88–7,91 (4H, m), 8,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,8, 1,6 Hz), 8,72 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).

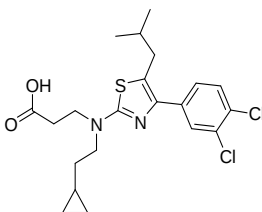
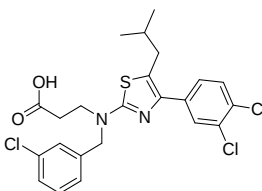
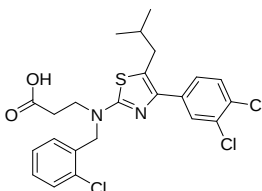
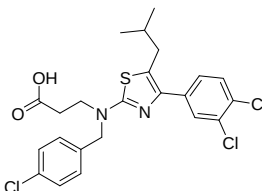
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
84		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,666 min; MS Calc.: 395,2; MS Hallada: 396,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,72–1,79 (1H, m), 2,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,68 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,64 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,52 (2H, dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz), 8,57 (2H, dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz).
85		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,858 min; MS Calc.: 433,1; MS Hallada: 434,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 6,43 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,24–7,38 (8H, m), 7,63 (1H, s), 11,10 (1H, brs).
86		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,886 min; MS Calc.: 427,1; MS Hallada: 428,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,62 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,00–3,05 (2H, m), 3,29–3,36 (2H, m), 3,52–3,55 (2H, m), 3,70–3,74 (1H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
87		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 2,294 min; MS Calc.: 468,1; MS Hallada: 469,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,91–0,93 (2H, m), 1,12–1,19 (3H, m), 1,61–1,67 (5H, m), 1,73 (2H, dd, <i>J</i> = 9,2, 6,8 Hz), 2,55–2,60 (4H, m), 3,18 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

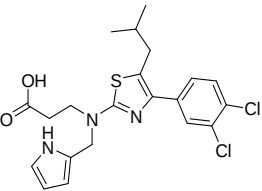
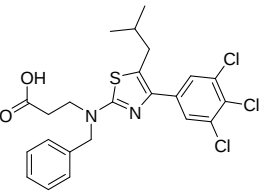
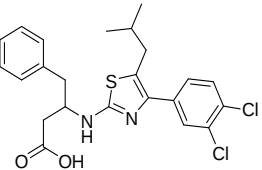
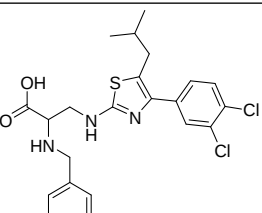
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
88		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,821 min; MS Calc.: 483,1; MS Hallada: 484,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,96–1,22 (2H, m), 1,54–1,56 (2H, m), 1,71–1,74 (2H, m), 1,84–1,86 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,57–2,61 (4H, m), 2,75–2,78 (2H, m), 3,61 (3H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
89		Método B , La pureza es 96,9%, Rt = 1,688 min; MS Calc.: 463,1; MS Hallada: 464,0 [M + H] ⁺ .	δ: 2,17 (6H, s), 2,60 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,45 (2H, s), 3,65 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,26–7,36 (5H, m), 7,58–7,66 (2H, m), 7,87 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz).
90		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,107 min; MS Calc.: 418,1; MS Hallada: 419,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,37–1,38 (2H, m), 1,47–1,50 (3H, m), 2,32–2,38 (4H, m), 2,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,48 (2H, s), 3,66 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,68 (2H, s), 7,28–7,38 (5H, m), 7,61–7,68 (2H, m), 7,99 (1H, t, <i>J</i> = 2,0 Hz).
91		Método B , La pureza es 97,3%, Rt = 1,728 min; MS Calc.: 489,1; MS Hallada: 490,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,81–1,91 (4H, m), 2,67 (2H, t, <i>J</i> = 4,0 Hz), 2,89–2,92 (2H, m), 3,63–3,72 (4H, m), 4,46–4,48 (2H, m), 4,73 (2H, s), 7,28–7,40 (5H, m), 7,57–7,61 (1H, m), 7,71–7,73 (1H, m), 7,83 (1H, s).
92		Método B , La pureza es 95,8%, Rt = 1,710 min; MS Calc.: 418,1; MS Hallada: 419,1 [M	δ: 2,13 (3H, s), 2,24–2,34 (8H, m), 2,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,50 (2H, s), 3,64 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,59–7,66 (2H, m), 7,96 (1H, t,

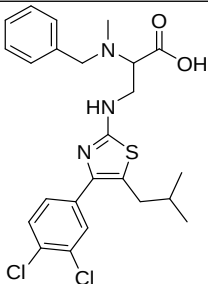
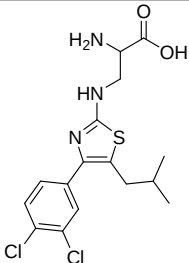
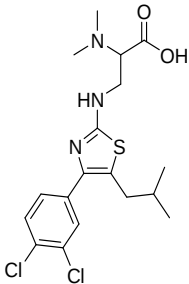
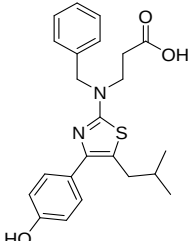
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
		+ H] ⁺ .	<i>J</i> = 2,0 Hz).
93		Método C , La pureza es 93,9%, Rt = 2,045 min; MS Calc.: 428,1; MS Hallada: 429,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 3,4 Hz), 1,68–1,78 (1H, m), 2,41–2,45 (2H, m), 2,58 (2H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 3,55 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 7,24–7,34 (5H, m), 7,43 (2H, d, <i>J</i> = 4,2 Hz), 7,53 (2H, d, <i>J</i> = 4,2 Hz).
94		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,237 min; MS Calc.: 510,1; MS Hallada: 511,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 1,72–1,82 (1H, m), 2,58 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,62 (2H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 2,93 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,57–3,64 (4H, m), 7,22–7,36 (4H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 4,2 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 1,0 Hz).
95		Método C , La pureza es 97,2%, Rt = 2,317 min; MS Calc.: 504,1; MS Hallada: 505,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,74–1,77 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,60 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,77–2,81 (2H, m), 3,29–3,31 (2H, m), 3,53–3,56 (4H, m), 6,80–6,84 (3H, m), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
96		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,265 min; MS Calc.: 490,1; MS Hallada: 491,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 1,88–1,92 (2H, m), 2,56–2,60 (6H, m), 3,35–3,39 (2H, m), 3,60 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,16–7,28 (5H, m), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
97		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,165 min; MS Calc.: 539,1; MS Hallada: 540,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,70–1,75 (1H, m), 2,59–2,67 (4H, m), 3,11 (3H, s), 3,66 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,63 (2H, s), 7,26–7,36 (5H, m), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 11,80 (1H, brs).
98		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,235 min; MS Calc.: 407,1; MS Hallada: 408,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,34 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,80–3,84 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,26–7,38 (5H, m), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
99		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,273 min; MS Calc.: 539,1; MS Hallada: 540,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,70–1,74 (1H, m), 1,89 (3H, s), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,76–3,80 (4H, m), 4,63 (2H, s), 7,27–7,38 (5H, m), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 11,73 (1H, brs).
100		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 2,132 min; MS Calc.: 486,1; MS Hallada: 487,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,28 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,88 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,62 (2H, s), 7,26–7,37 (5H, m), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
101		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 2,139 min; MS Calc.: 488,2; MS Hallada: 489,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 1,74–1,84 (1H, m), 2,61–2,68 (4H, m), 3,65 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,68 (2H, s), 7,28–7,38 (7H, m), 7,62–7,77 (6H, m), 12,32 (1H, brs).
102		Método C , La pureza es 90,0 %, Rt = 2,129 min; MS Calc.: 486,1; MS Hallada: 487,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (3 H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,60 (4H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,64 (2H, s), 7,00–7,03 (1H, m), 7,14 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,26–7,41 (7H, m), 7,52 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 12,33 (1H, brs).
103		Método C , La pureza es 99,8 %, Rt = 2,174 min; MS Calc.: 520,1; MS Hallada: 521,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,60 (4H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 6,98 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,07–7,15 (2H, m), 7,24–7,40 (7H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz), 7,68 (1H, s).
104		Método C , La pureza es 97,2%, Rt = 2,288 min; MS Calc.: 522,2; MS Hallada: 523,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85–0,90 (6H, m), 1,71–1,81 (1H, m), 2,57–2,66 (4H, m), 3,60–3,66 (2H, m), 4,64–4,66 (2H, m), 7,23–7,36 (7H, m), 7,42–7,67 (5H, m), 12,38 (1H, brs).
105		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,068 min; MS Calc.: 427,1; MS Hallada: 427,2 [M	δ: 0,27–0,31 (2H, m), 0,47–0,50 (2H, m), 0,89 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,01–1,11 (1H, m), 1,75–1,79 (1H, m), 2,53–2,57 (2H, m), 2,61 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,26–3,28 (2H, m), 3,66 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,51

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
		+ H] ⁺ .	(1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
106		Método C , La pureza es 98,1%, Rt = 2,074 min; MS Calc.: 440,1; MS Hallada: 441,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,03–0,07 (2H, m), 0,37–0,42 (2H, m), 0,63–0,66 (1H, m), 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,45–1,50 (2H, m), 1,73–1,77 (1H, m), 2,55 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,60 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,42 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,60 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
107		Método C , La pureza es 99,4 %, Rt = 2,162min; MS Calc.: 496,1; MS Hallada: 497,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6 H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,60–2,66 (4H, m), 3,69 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,73 (2H, s), 7,24–7,34 (3H, m), 7,46–7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
108		Método C , La pureza es 100 %, Rt = 2,177 min; MS Calc.: 496,1; MS Hallada: 497,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,71–1,74 (1H, m), 2,59–2,65 (4H, m), 3,69 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,72 (2H, s), 7,23–7,32 (3H, m), 7,45–7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
109		Método C , La pureza es 93,2%, Rt = 2,199 min; MS Calc.: 496,1; MS Hallada: 497,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,69–1,76 (1H, m), 2,59–2,62 (4H, m), 3,63 (2H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,65 (2H, s), 7,31 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,40 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 12,34

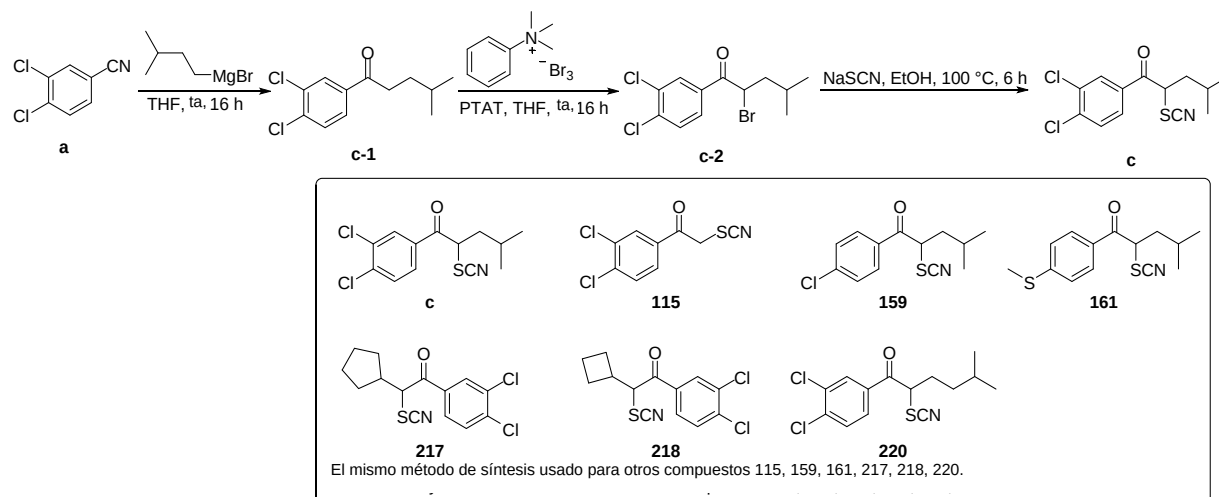
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			(1H, brs).
110		Método C , La pureza es 98,9%, Rt = 2,031 min; MS Calc.: 451,1; MS Hallada: 452,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,89 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,73–1,80 (1H, m), 2,45–2,50 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, s), 5,94 (1H, dd, J = 5,6, 2,0 Hz), 6,00 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,89 (1H, brs).
111		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,219 min; MS Calc.: 496,1; MS Hallada: 497,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,87 (6H, d, J = 3,2 Hz), 1,69–1,77 (1H, m), 2,56–2,65 (4H, m), 3,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,71 (2H, s).
112		Método C , La pureza es 100 %, Rt = 2,060 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,85 (6H, q, J = 4,8 Hz), 1,70–1,73 (1H, m), 2,39–2,47 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77–2,91 (2H, m), 4,10–4,13 (1H, m), 7,15–7,28 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,59–7,65 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).
113		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,116 min; MS Calc.: 477,1; MS Hallada: 478,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,85 (6H, dd, J = 6,4, 4,8 Hz), 1,68–1,75 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,46–3,55 (3H, m), 3,82 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,21–7,29 (5H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J =

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
			1,6 Hz).
114		Método C , La pureza es 99,7%, Rt = 2,159 min; MS Calc.: 491,1; MS Hallada: 492,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,71–1,74 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,57 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,43–3,66 (5H, m), 3,77 (1H, d, <i>J</i> = 13,6 Hz), 7,15–7,22 (3H, m), 7,27 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,48–7,50 (1H, m), 7,60–7,62 (2H, m).
115		Método C , La pureza es 91,1%, Rt = 1,889 min; MS Calc.: 387,1; MS Hallada: 388,3 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, dd, <i>J</i> = 6,4, 1,6 Hz), 1,71–1,74 (1H, m), 2,58 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,41–3,45 (2H, m), 3,61–3,66 (1H, m), 7,49 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
116		Método C , La pureza es 96,6%, Rt = 2,048 min; MS Calc.: 415,1; MS Hallada: 416,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,46 (6H, s), 2,59 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,45–3,52 (2H, m), 3,59–3,66 (1H, m), 7,50 (2H, dd, <i>J</i> = 8,4, 4,4 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
117		Método C , La pureza es 91,7%, Rt = 1,765 min; MS Calc.: 410,2; MS Hallada: 411,4 [M + H] ⁺ .	δ : 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,53–2,57 (2H, m), 3,55–3,59 (4H, m), 4,66 (2H, s), 6,77 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,26–7,36 (7H, m).

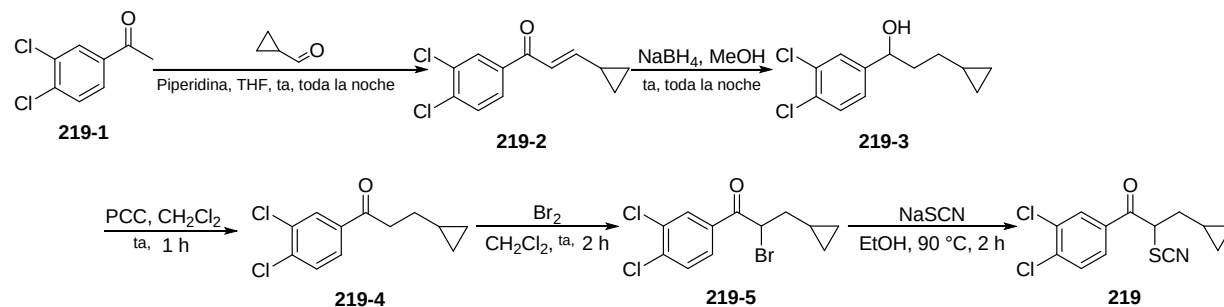
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
118		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,903 min; MS Calc.: 415,2; MS Hallada: 416,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,71–1,81 (1H, m), 2,64 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,09–3,15 (2H, m), 3,48–3,58 (2H, m), 3,76 (1H, dd, <i>J</i> = 12,4, 6,4 Hz), 3,92–3,95 (2H, m), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz), 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).

Ejemplo 3. Síntesis de los Compuestos I-119 a I-198

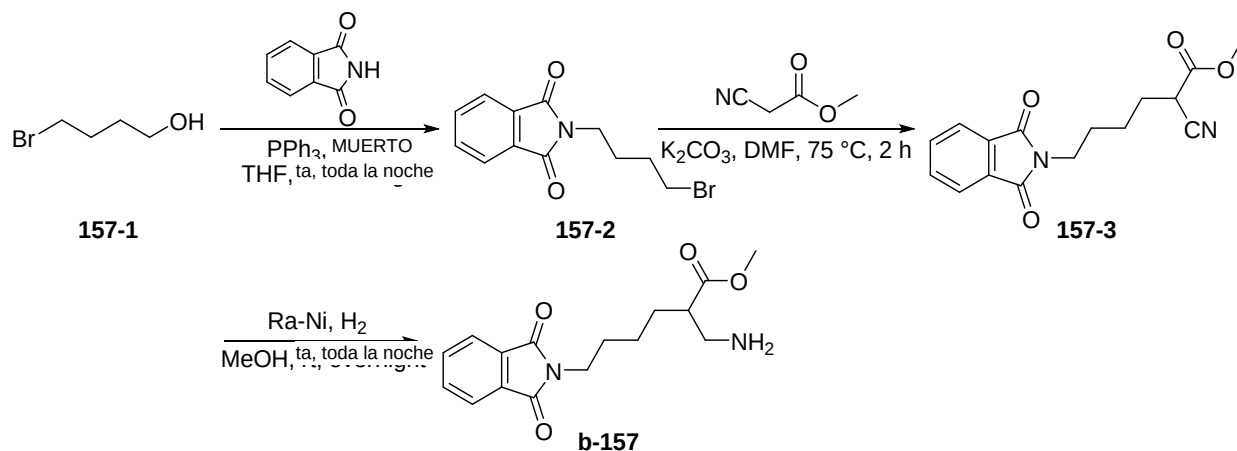
Esquema 1: Vía para los Compuestos c, 115, 159, 161, 217, 218, 220



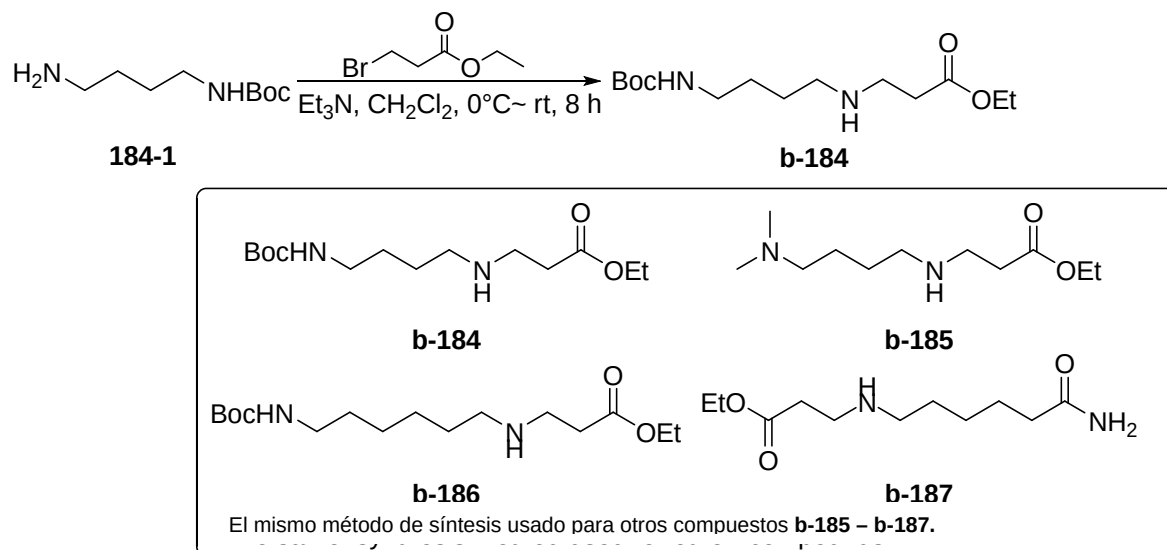
5 Esquema 2: Vía para el Compuesto 219



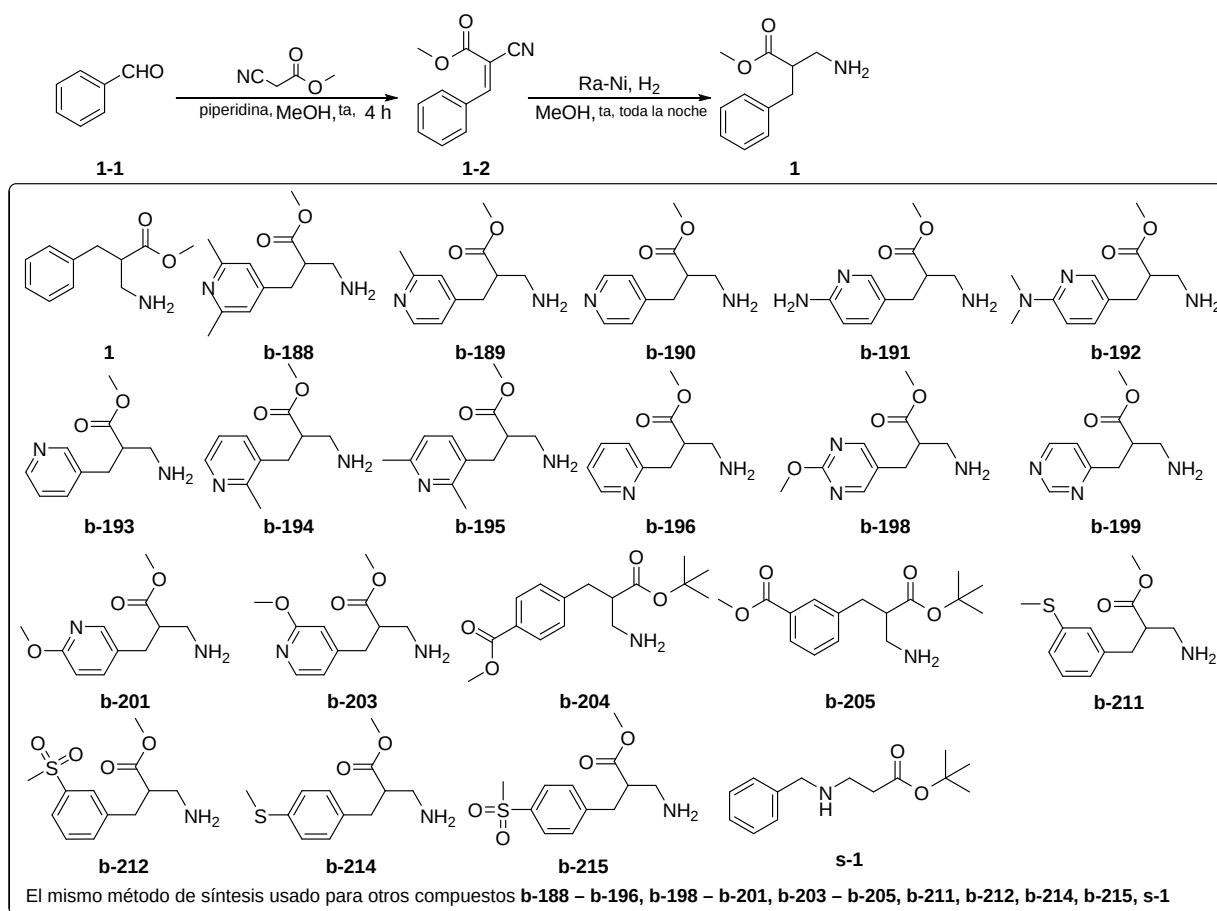
Esquema 3: Vía para el Compuesto b-157



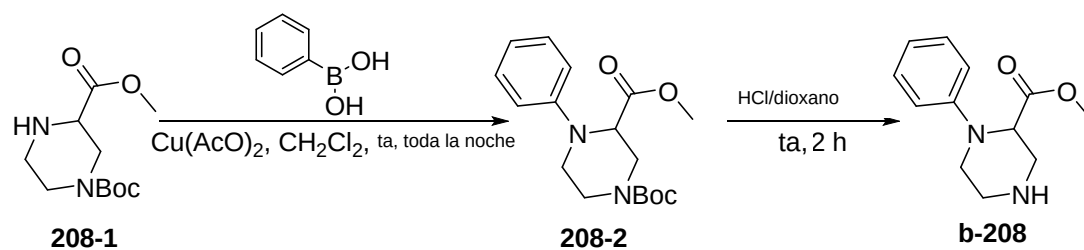
Esquema 4: Vía para los Compuestos b-184~b-187



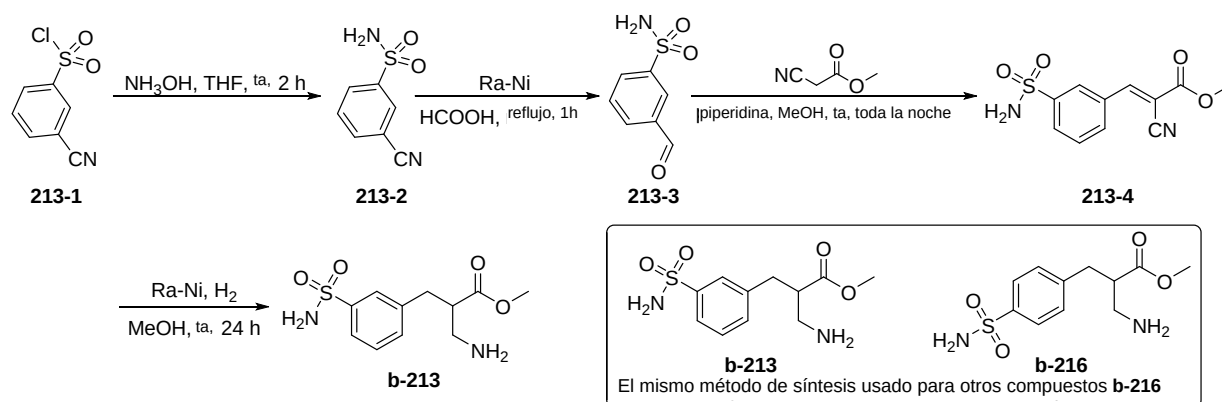
- 5 Esquema 5: Vía para los Compuestos 1, b-188~b-196, b-198~b-201, b-203~b-205, b-211, b-212, b-214, b-215, s-1



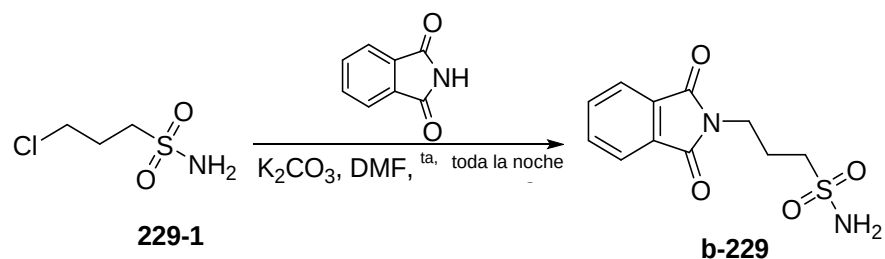
Esquema 6: Vía para el Compuesto b-208



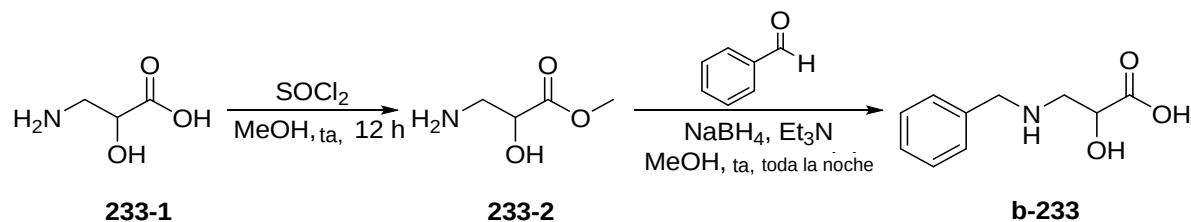
Esquema 7: Vía para los Compuestos b-213, b-216



Esquema 8: Vía para los Compuestos b-229

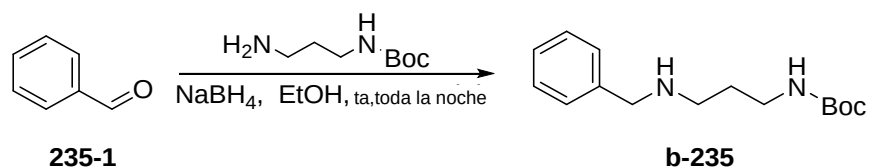


Esquema 9: Vía para el Compuesto b-233

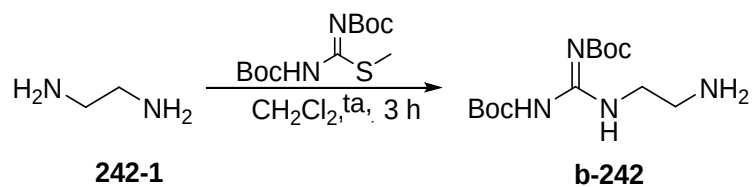


5

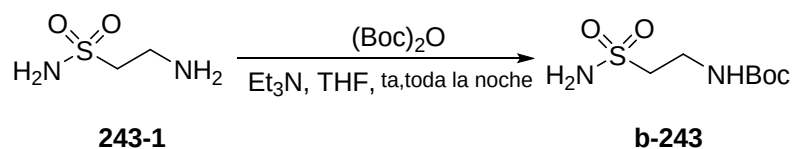
Esquema 10: Vía para el Compuesto b-235



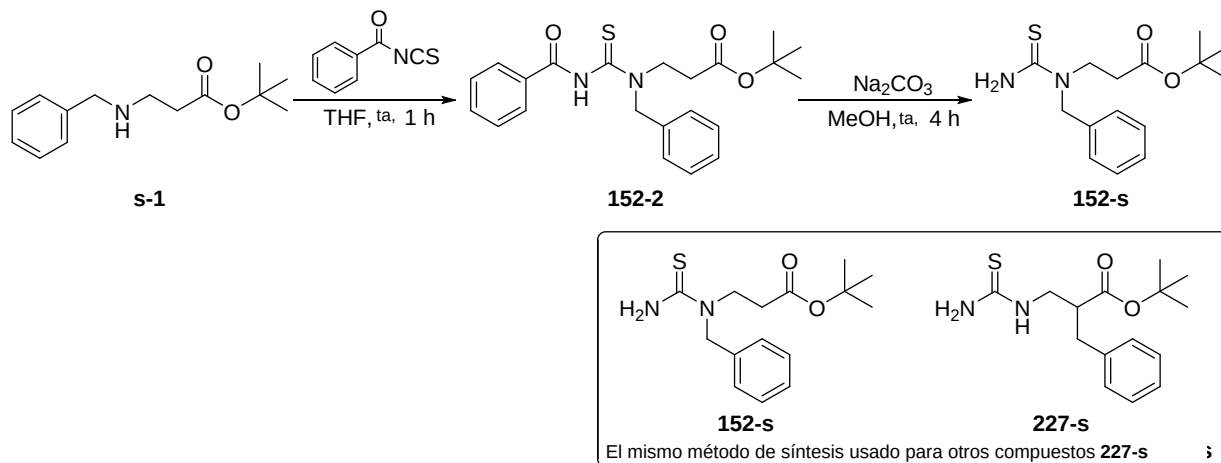
Esquema 11: Vía para el Compuesto b-242



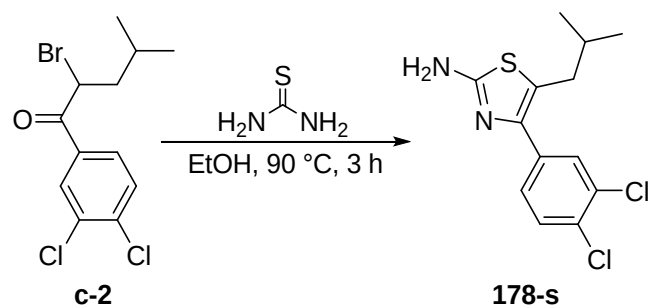
Esquema 12: Vía para el Compuesto b-243



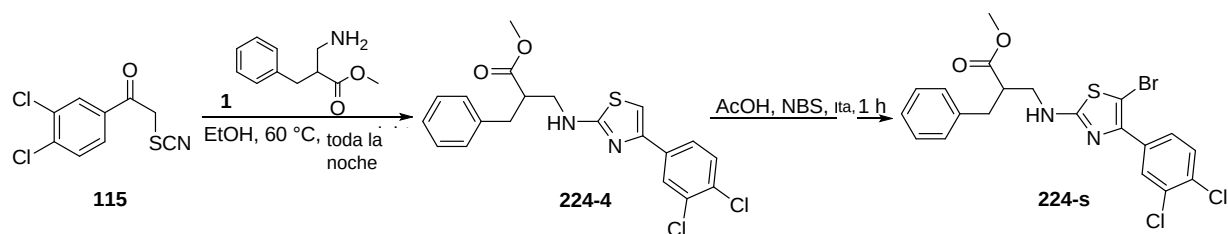
Esquema 13: Vía para el Compuesto 152-s, 227-s



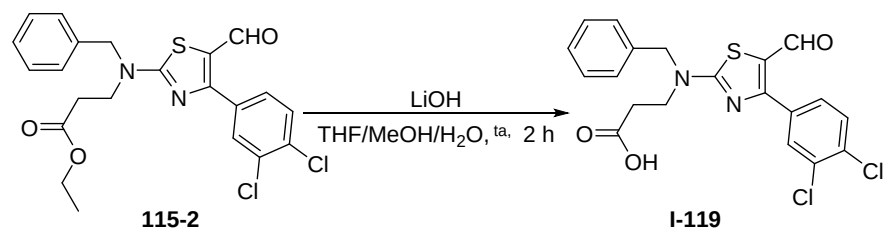
Esquema 14: Vía para el Compuesto 178-s



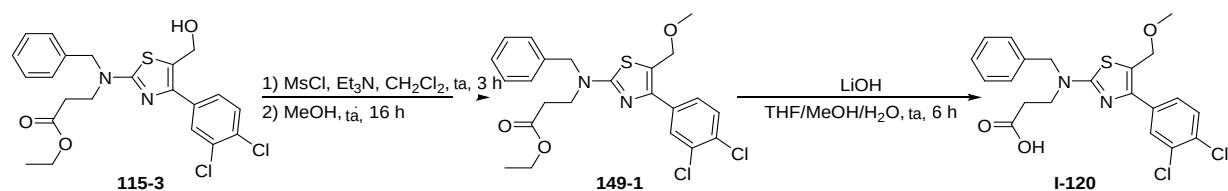
Esquema 15: Vía para el Compuesto 224-s



Esquema 16: Vía para el Compuesto I-119

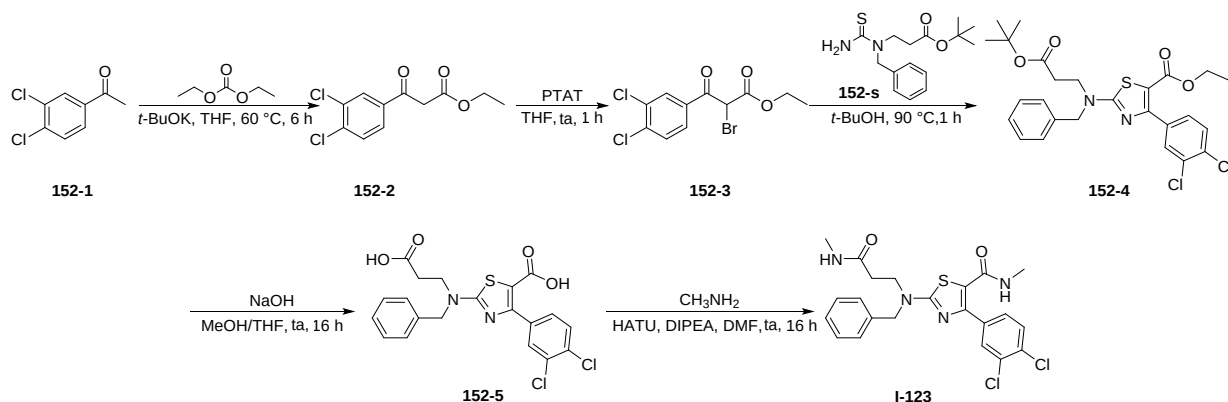


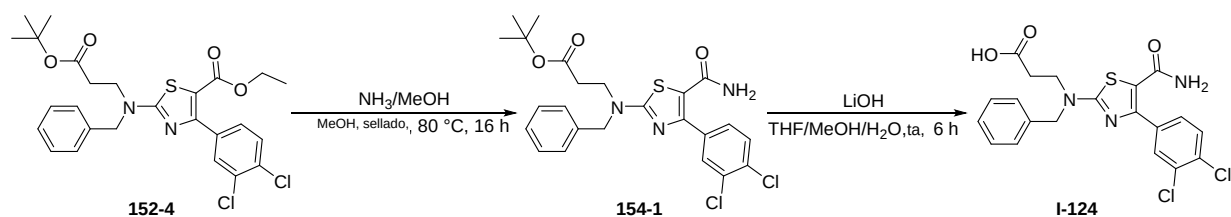
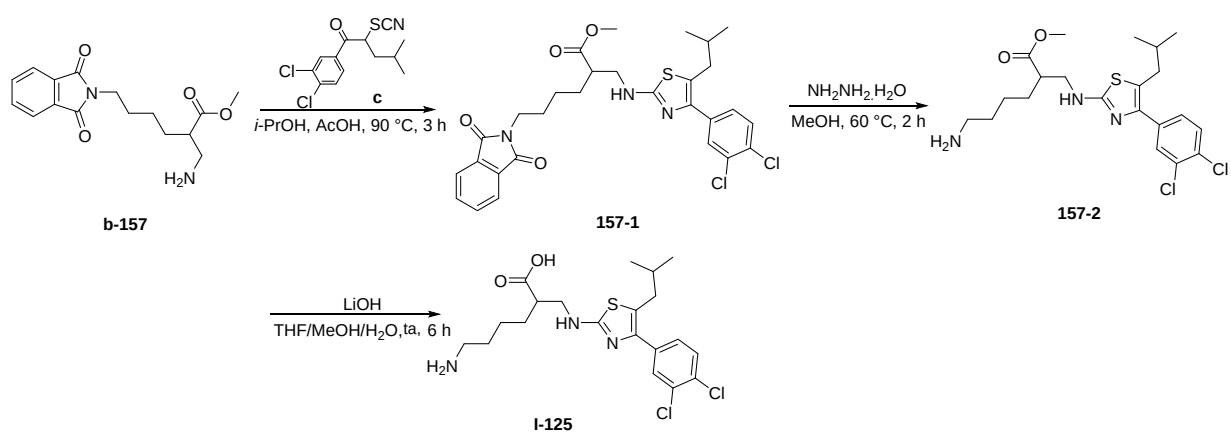
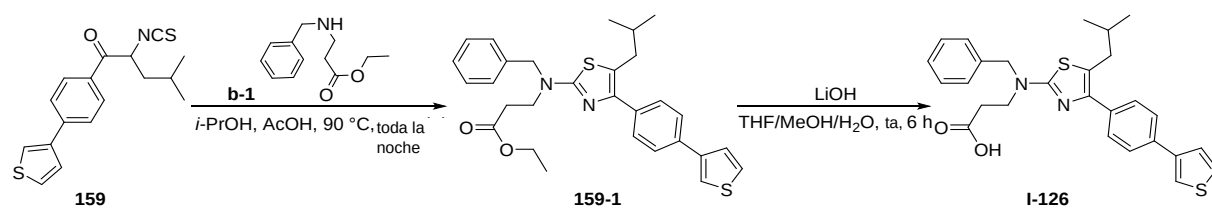
5 Esquema 17: Vía para los Compuestos I-120 a I-122, I-130



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-121, -122, I-130

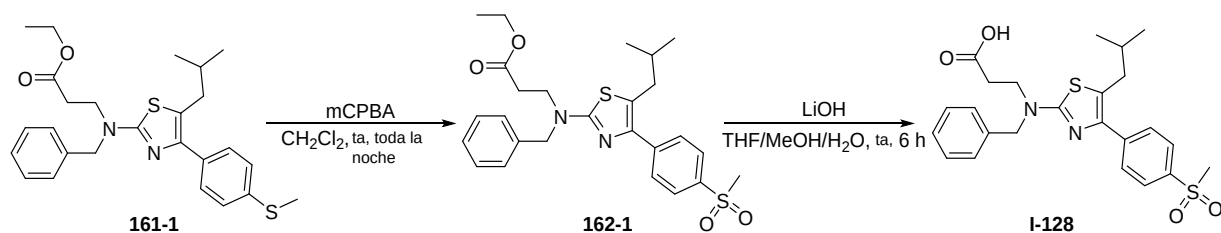
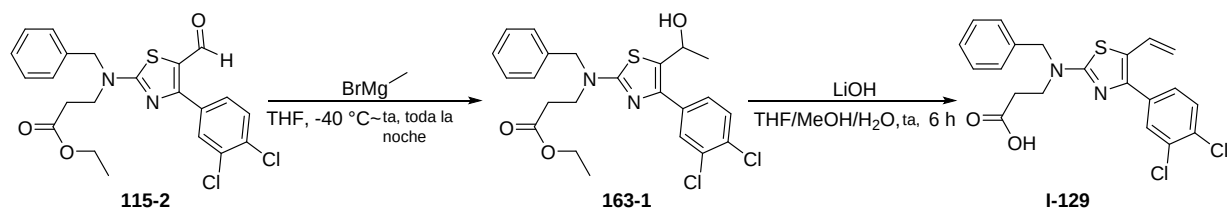
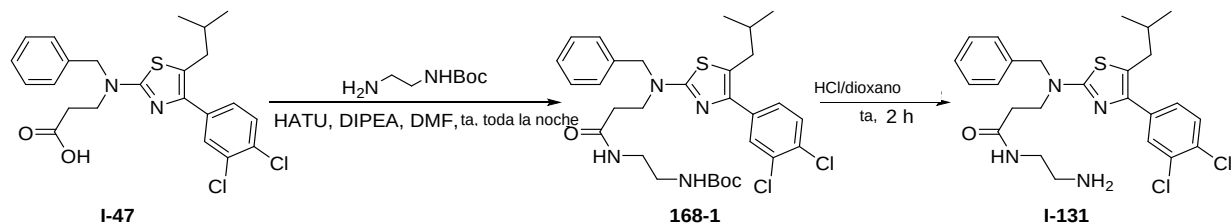
Esquema 18: Vía para el Compuesto I-123



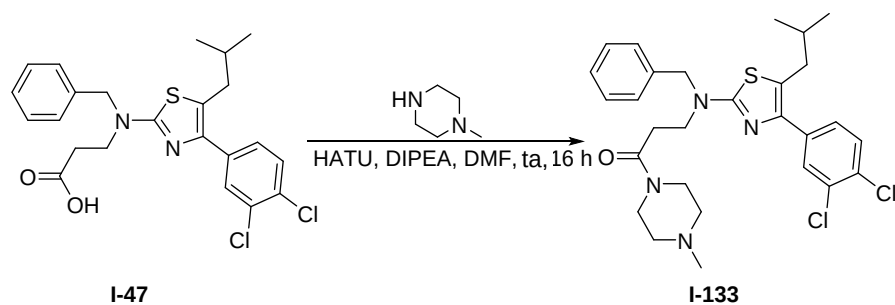
Esquema 19: Vía para el Compuesto I-124**Esquema 20: Vía para el Compuesto I-125****5 Esquema 21: Vía para los Compuestos I-126, I-127, I-150 a I-158, I-160, I-163, I-165, I-170, I-171 a I-180**

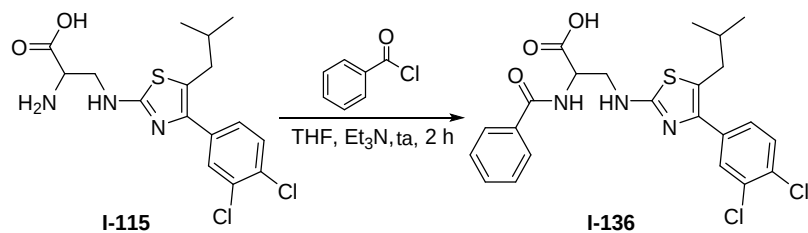
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-127, I-150 a I-158, I-160, I-163, I-165, I-170

Esquema 22: Vía para el Compuesto I-128

**Esquema 23: Vía para el Compuesto I-129****Esquema 24: Vía para los Compuestos I-131, I-132, I-134, I-135, I-192**

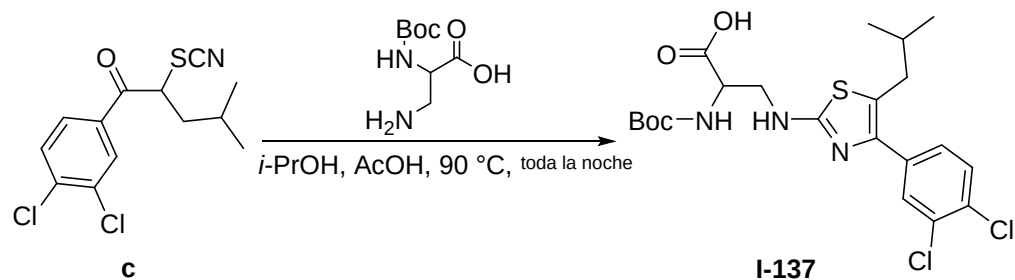
5

El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-132**, **I-134**, **I-135**, **I-192****Esquema 25: Vía para los Compuestos I-133, I-189, I-193 a I-195**El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-198**, **I-193 a I-195****Esquema 26: Vía para los Compuestos I-136, I-140**



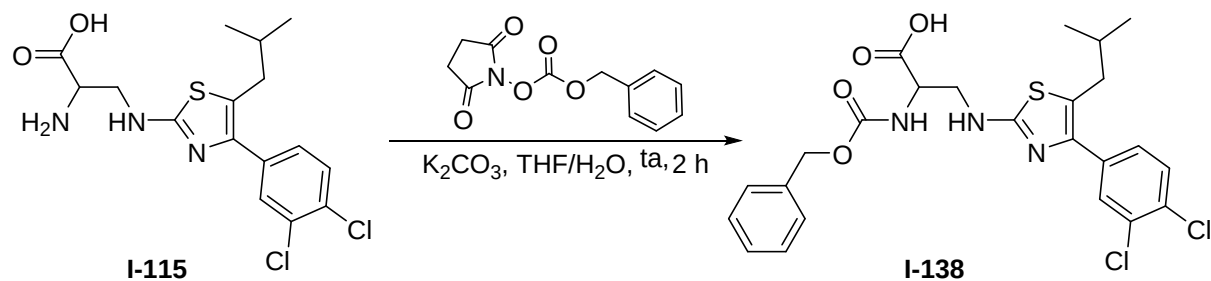
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-140**

Esquema 27: Vía para el Compuesto **I-137**, **I-190**



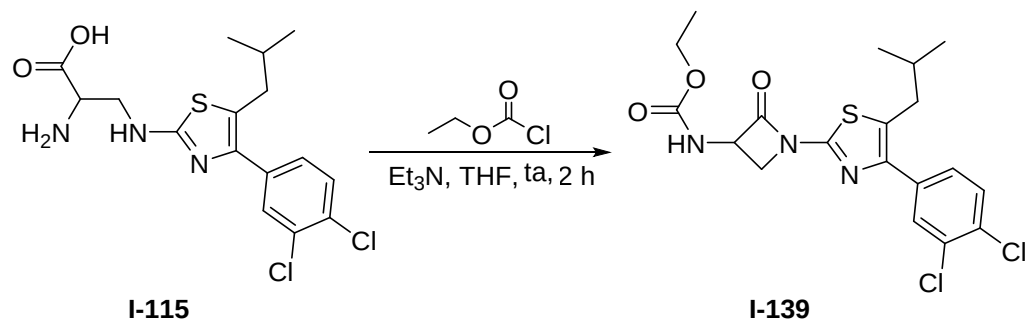
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-190**

Esquema 28: Vía para el Compuesto **I-138**

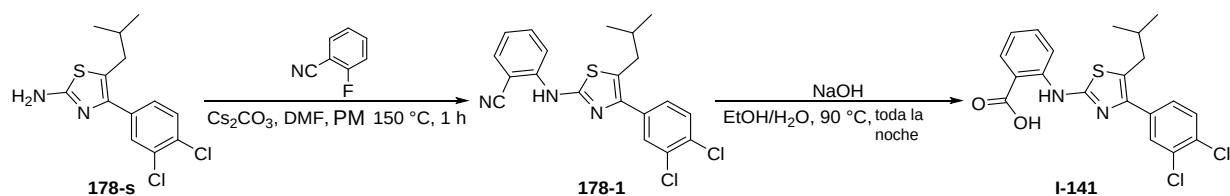


5

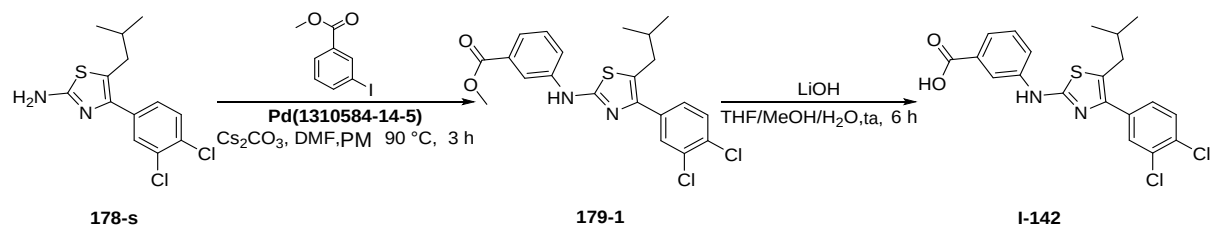
Esquema 29: Vía para el Compuesto **I-139**



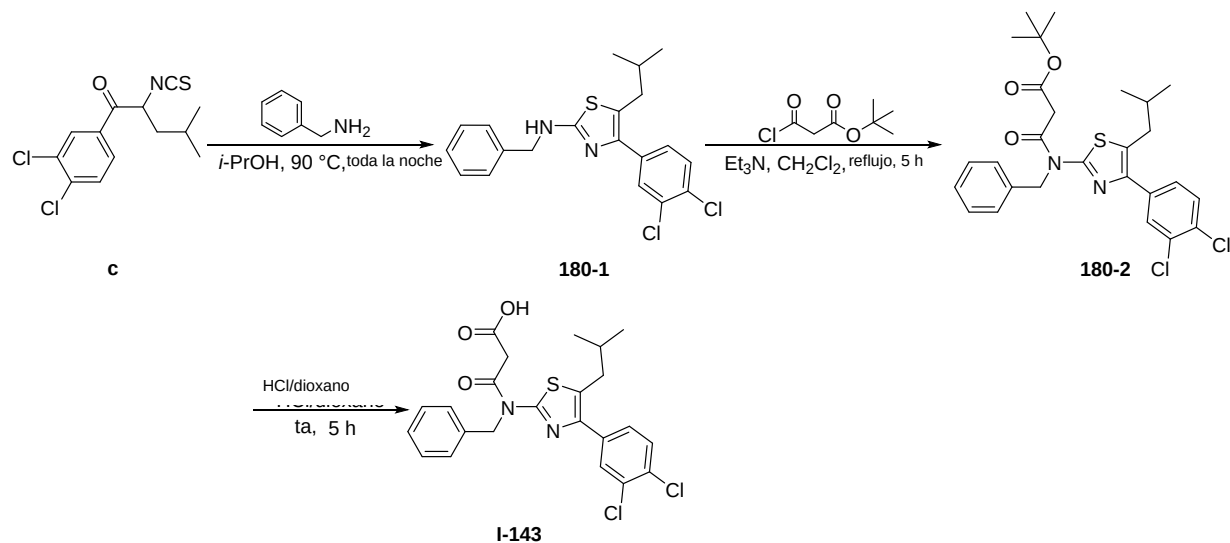
Esquema 30: Vía para el Compuesto **I-141**



Esquema 31: Vía para el Compuesto I-142



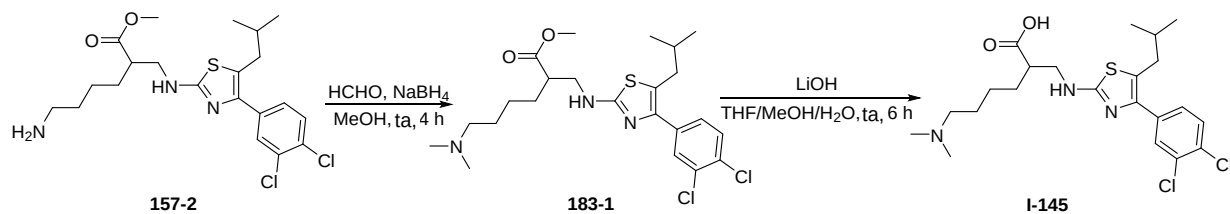
Esquema 32: Vía para los Compuestos I-143, I-144



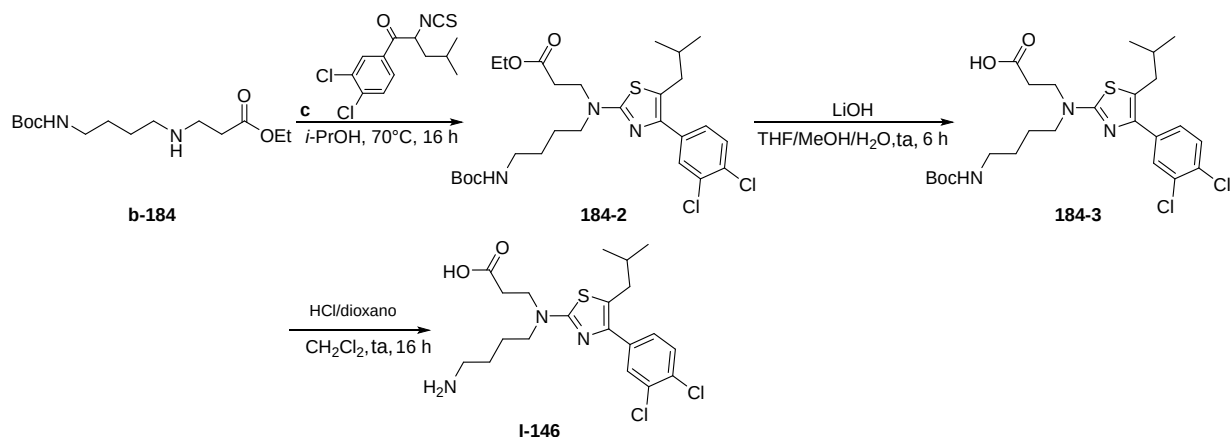
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-144

5

Esquema 33: Vía para el Compuesto I-145

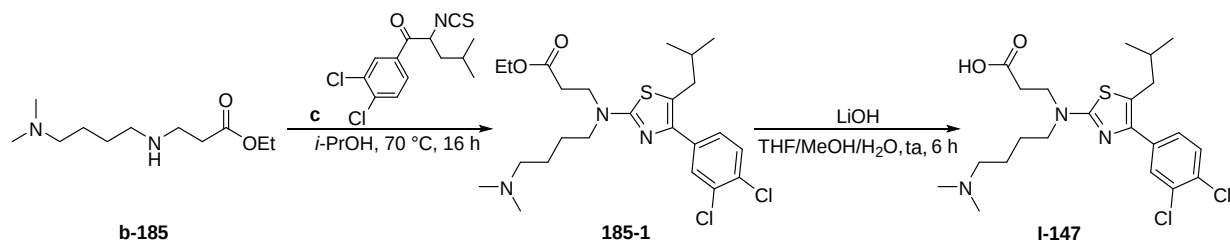


Esquema 34: Vía para los Compuestos I-146, I-148



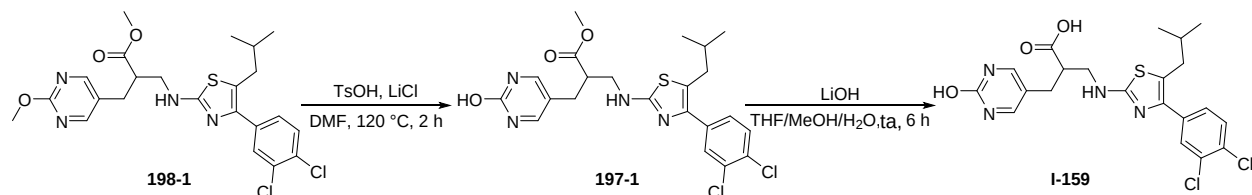
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-148**

Esquema 35: Vía para los Compuestos **I-147**, **I-149**



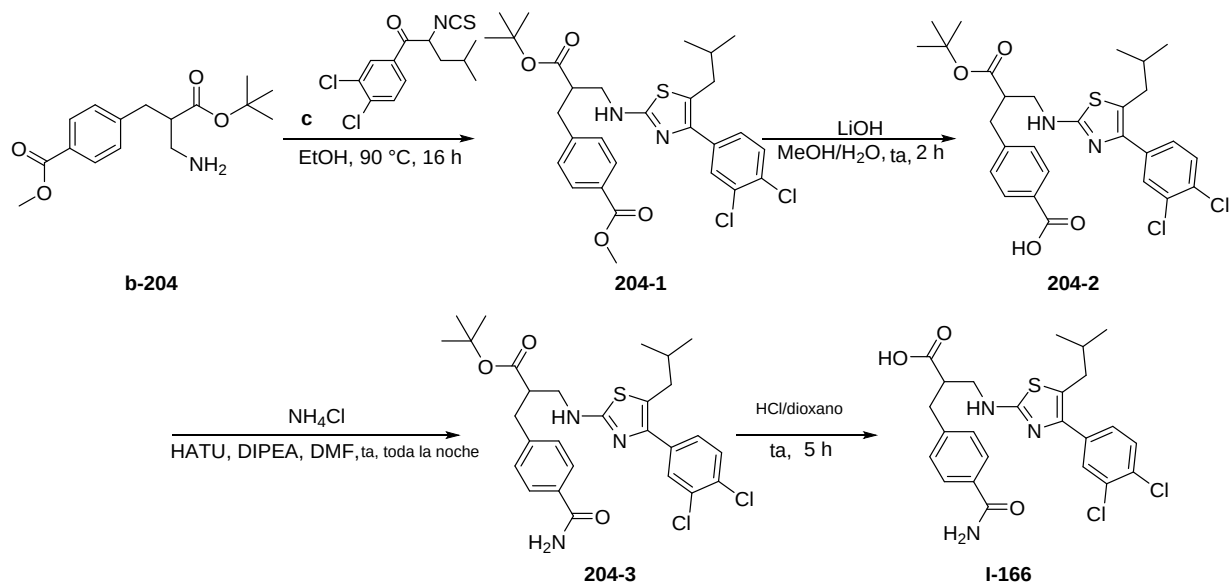
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-149**

Esquema 36: Vía para los Compuestos **I-159**, **I-162**, **I-164**



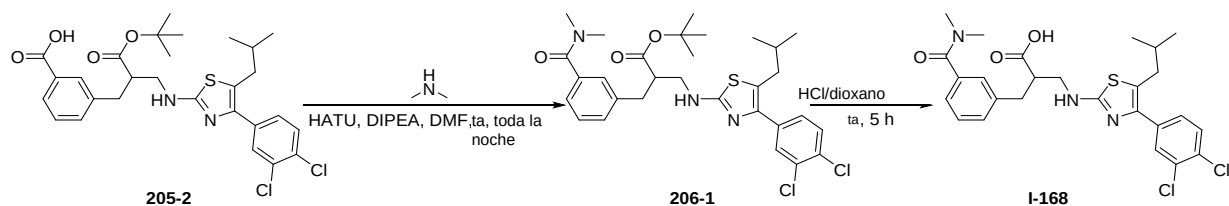
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-162**, **I-164**

Esquema 37: Vía para los Compuestos **I-166** a **I-167**



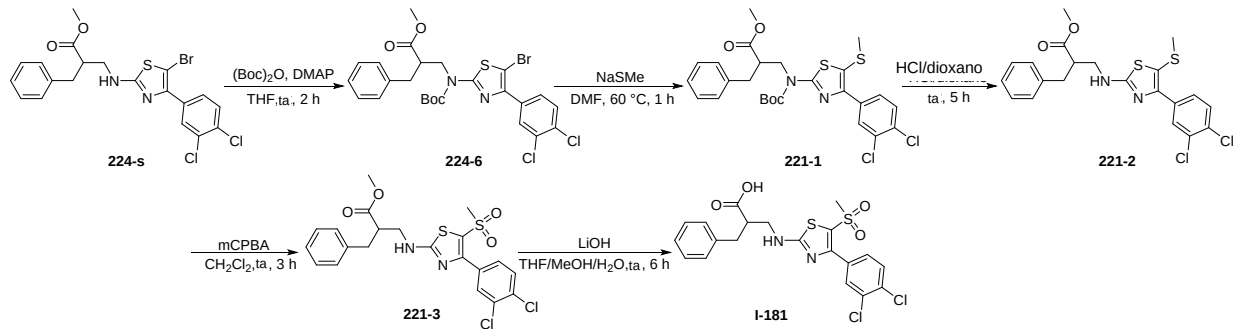
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-167**

Esquema 38: Vía para los Compuestos **I-168** a **I-169**

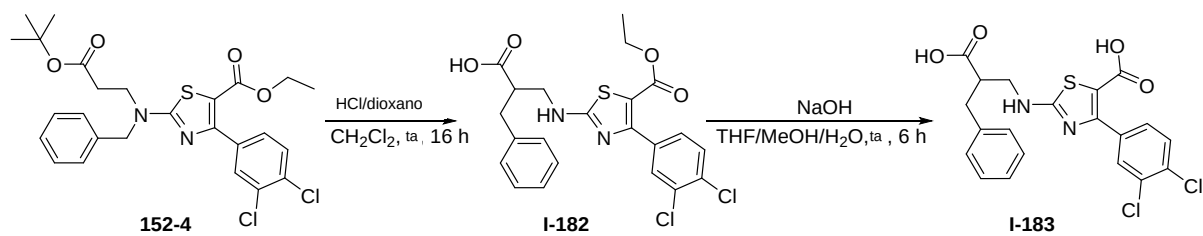


El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-169**

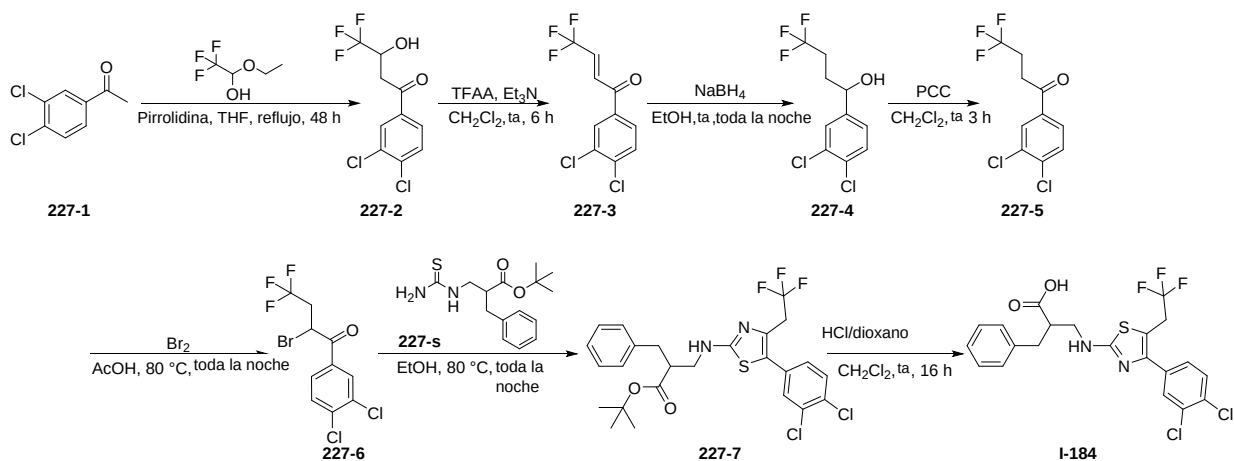
Esquema 39: Vía para el Compuesto **I-181**



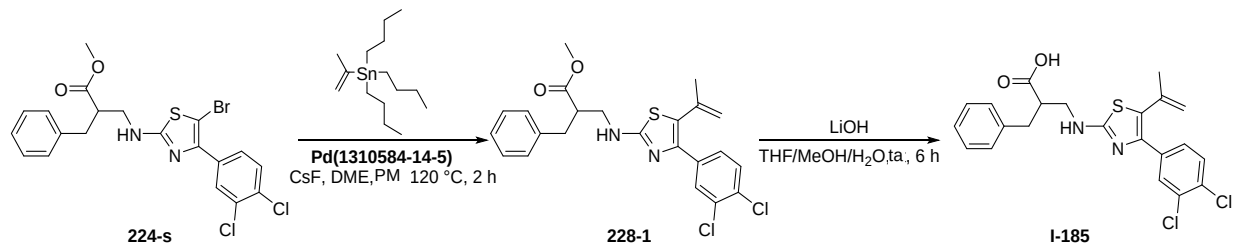
Esquema 40: Vía para los Compuestos **I-182**, **I-183**



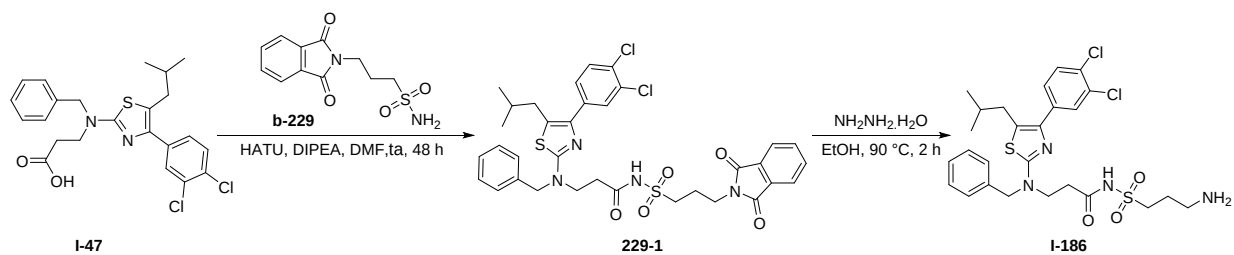
Esquema 41: Vía para el Compuesto I-184



Esquema 42: Vía para el Compuesto I-185

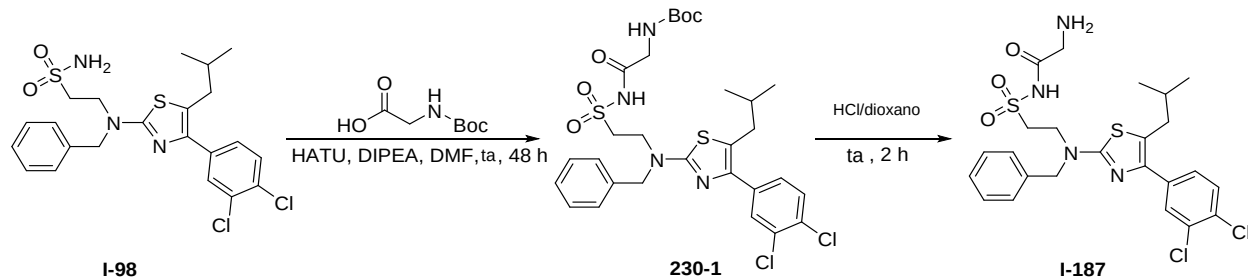


Esquema 43: Vía para el Compuesto I-186



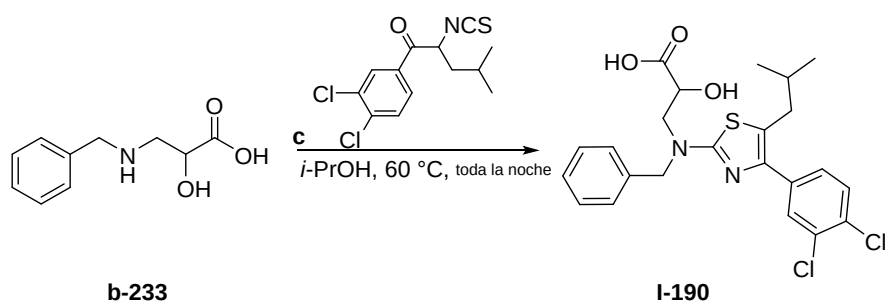
Esquema 44: Vía para los Compuestos I-187, I-188

190

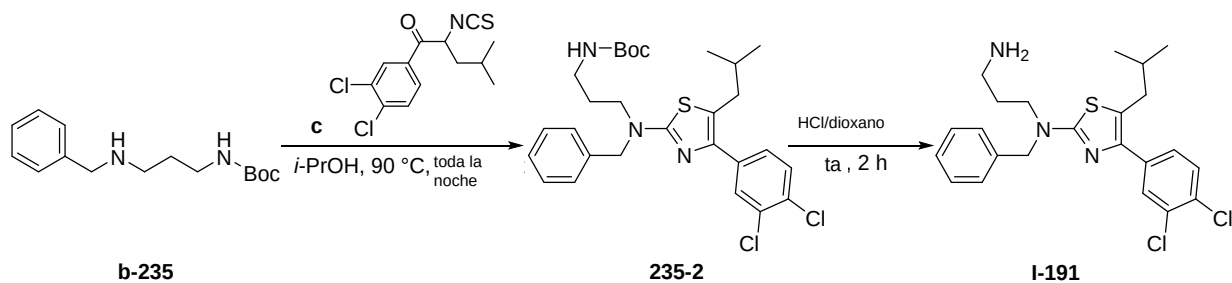


El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-188**

Esquema 45: Vía para el Compuesto I-190

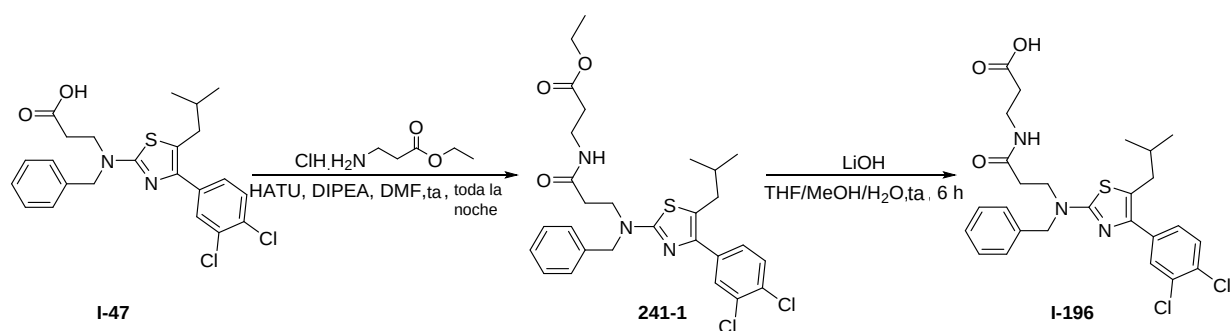


Esquema 46: Vía para el Compuesto I-191

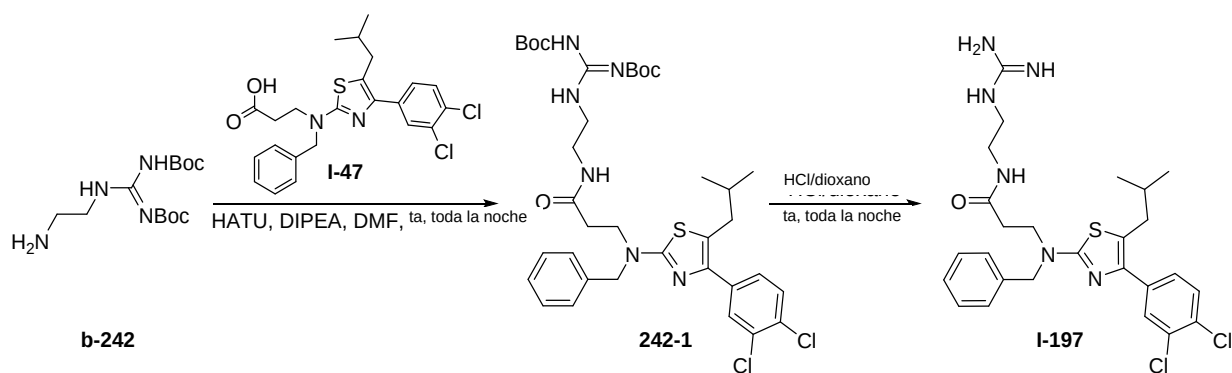


5

Esquema 47: Vía para el Compuesto I-196



Esquema 48: Vía para los Compuestos I-197 a I-198



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-198**

[0398] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

[0399] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

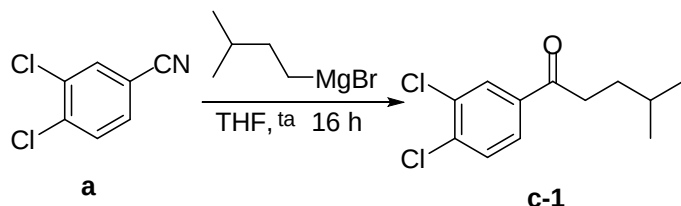
Método A (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

Método B (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; Fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + 0,05 % TFA] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min).

Método C (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM

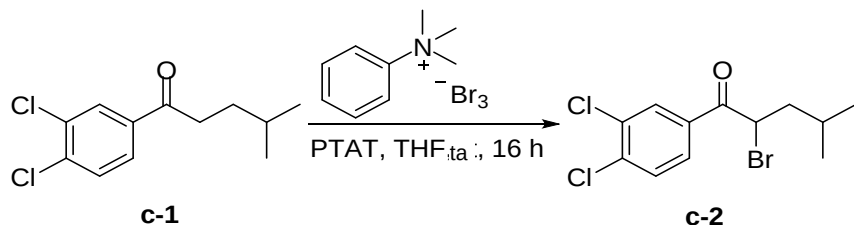
NH_4HCO_3] y 5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min).

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4-metilpentan-1-ona (c-1)



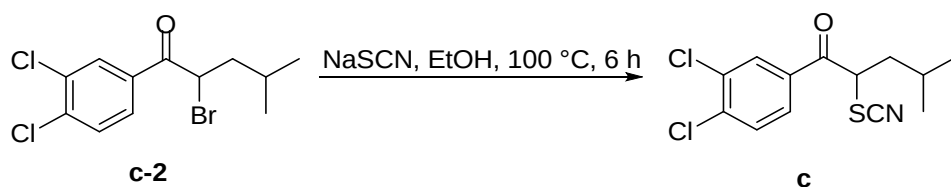
[0400] A una solución de **a** (25,0 g, 145 mmol) en THF (200 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 218 ml, 218 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **c-1** (15,0 g, 42% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)-4-metilpentan-1-ona (c-2)



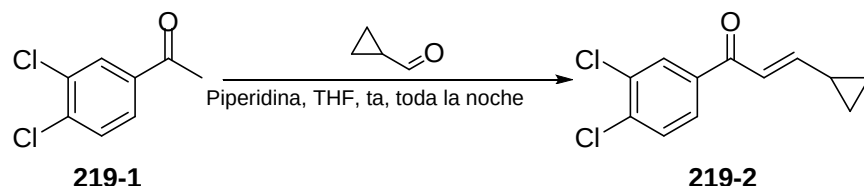
[0401] Una mezcla de **c-1** (15,0 g, 61,2 mmol) y PTAT (34,4 g, 91,8 mmol) en THF (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (300 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **c-2** (20,0 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2-tiocianatopentan-1-ona (c)



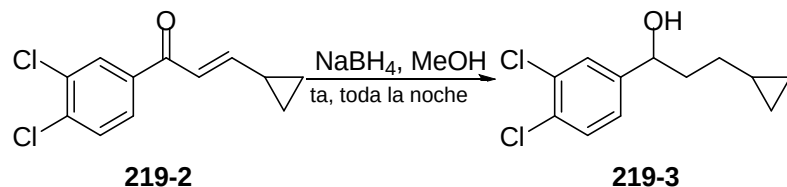
[0402] Una mezcla de **c-2** (20,0 g, 61,7 mmol) y NaSCN (10,0 g, 123 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **c** (6,90 g, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

5 Síntesis de (*E*)-3-ciclopropil-1-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (219-2)



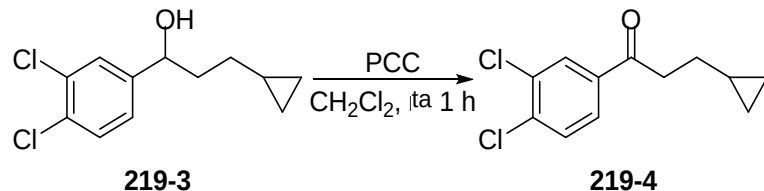
[0403] Una mezcla de **219-1** (1,00 g, 5,29 mmol), ciclopropanocarbaldehído (370 mg, 5,29 mmol) y piperidina (5,0 ml) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **219-2** (800 mg, 63% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

10 Síntesis de 3-ciclopropil-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol (219-3)



[0404] A una solución de **219-2** (800 mg, 3,32 mmol) en MeOH (50,0 ml) se agregó NaBH₄ (1,26 g, 33,2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, el residuo se disolvió en H₂O (100 ml), y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **219-3** (814 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

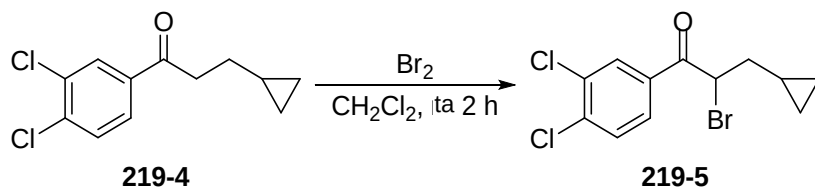
20 Síntesis de 3-ciclopropil-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ona (219-4)



[0405] A una solución de **219-3** (814 mg, 3,32 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregó PCC (1,07 g, 4,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se

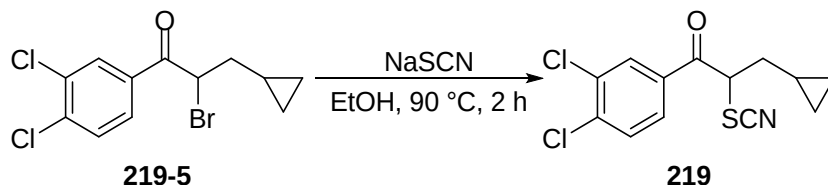
completó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 300/1) para proporcionar **219-4** (400 mg, 46% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-3-ciclopropil-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ona (**219-5**)



[0406] A una solución de **219-4** (400 mg, 1,65 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó Br_2 (320 mg, 1,97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se lavó con H_2O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **219-5** (530 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

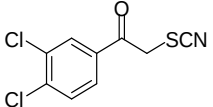
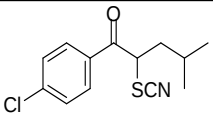
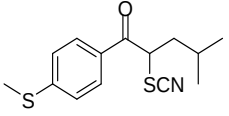
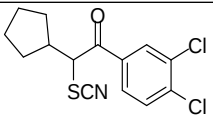
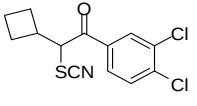
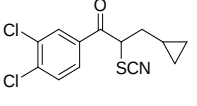
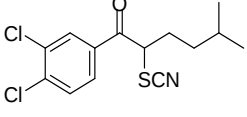
Síntesis de 3-ciclopropil-1-(3,4-diclorofenil)-2-tiocianatopropan-1-ona (**219**)



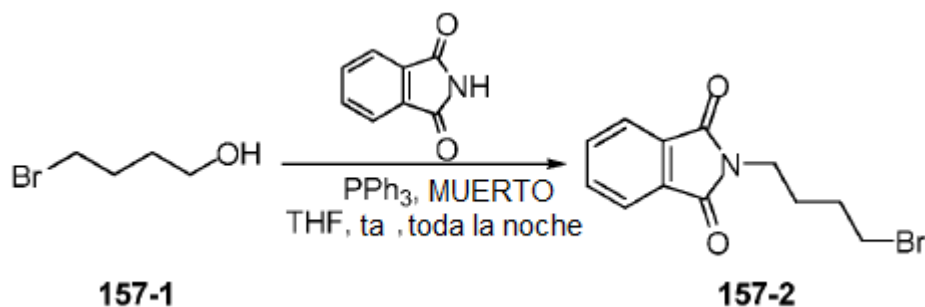
[0407] Una mezcla de **219-5** (530 mg, 1,65 mmol) y NaSCN (266 mg, 3,29 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **219** (160 mg, 32% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Tabla 3-1: Datos de caracterización para los Compuestos

#	Estructura química	LCMS
c		Método B , La pureza es 75,2%, $R_t = 2,480$ min; MS Calc.: 301,0; MS Hallada: 324,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

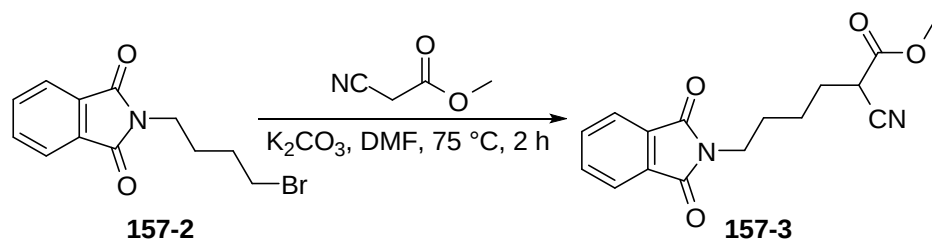
#	Estructura química	LCMS
115		Sin datos de MS.
159		Sin datos de MS.
161		Método A , La pureza es 94,4%, Rt = 0,837 min; MS Calc.:279,1; MS Hallada: 280,0 [M + H] ⁺ .
217		Método B , La pureza es 67,3%, Rt = 2,176 min; MS Calc.:313,0; Sin MS hallada.
218		Sin datos de MS.
219		Método B , La pureza es 68,7%, Rt = 1,823 min; MS Calc.:299,0; Sin MS hallada.
220		Método B , La pureza es 78,1%, Rt = 2,226 min; MS Calc.:315,0; MS Hallada: 316,0 [M + H] ⁺ .

Síntesis de 2-(4-bromobutil)isoindolin-1,3-diona (157-2)



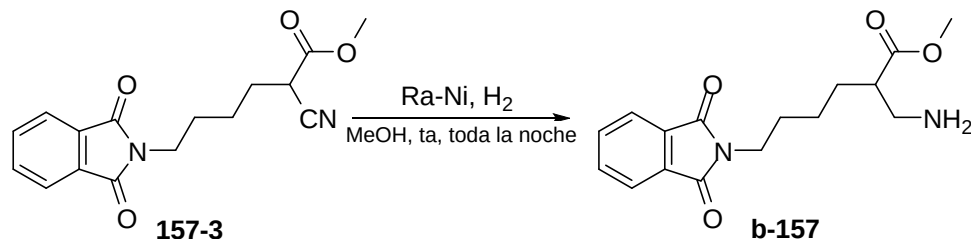
[0408] Una mezcla de **157-1** (1,00 g, 6,54 mmol), isoindolin-1,3-diona (1,44 g, 9,80 mmol), PPh₃ (2,57 g, 9,80 mmol) y DEAD (1,71 g, 9,80 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **157-2** (700 mg, 63% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-ciano-6-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)hexanoato de metilo (**157-3**)



[0409] Una mezcla de **157-2** (500 mg, 1,78 mmol), 2-cianoacetato de metilo (351 mg, 3,55 mmol) y K₂CO₃ (368 mg, 2,67 mmol) en DMF (10,0 ml) se agitó a 75 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **157-3** (400 mg, 51% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

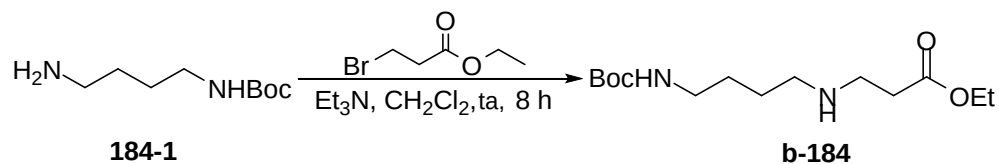
Síntesis de 2-(aminometil)-6-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)hexanoato de metilo (**b-157**)



[0410] Una mezcla de **157-3** (400 mg, 1,32 mmol) y Ni de Raney (200 mg) en MeOH (50,0 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se

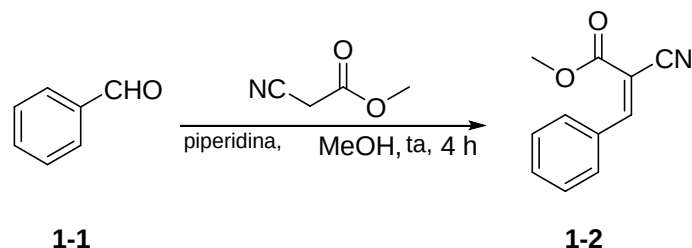
completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) para proporcionar **b-157** (250 mg, 49% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 3-(4-(*ter*-butoxicarbonilamino)butilamino)propanoato de etilo (**b-184**)



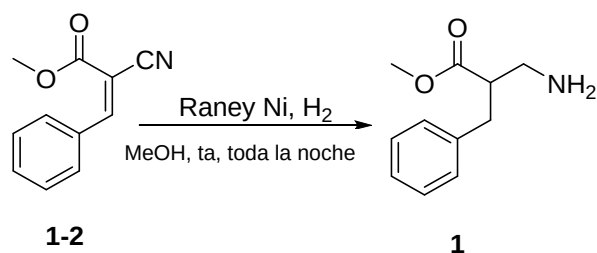
[0411] Una mezcla de **184-1** (1,00 g, 5,31 mmol), 3-bromopropanoato de etilo (1,15 g, 6,37 mmol) y Et_3N (1,07 g, 10,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **b-184** (310 mg, 20% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-ciano-3-fenilacrilato de (*Z*)-metilo (**1-2**)



[0412] A una mezcla de **1-1** (5,00 g, 47,2 mmol) y 2-cianoacetato de metilo (5,61 g, 56,6 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó piperidina (5 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con MeOH (2,0 ml x 2), se secó para proporcionar **1-2** (6,50 g, 74% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

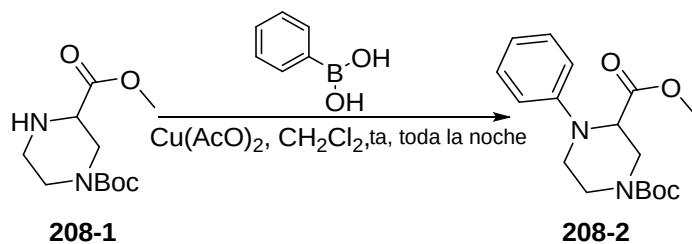
Síntesis de 3-amino-2-bencilpropanoato de metilo (**1**)



[0413] Una mezcla de **1-2** (6,50 g, 34,7 mmol) y Ni de Raney (2,00 g) en MeOH (800 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la

mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) para proporcionar **1** (550 mg, 7,5% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

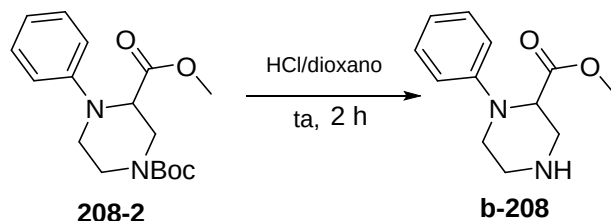
Síntesis de 3-metil 4-fenilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butilo (208-2)



[0414] Una mezcla de **208-1** (1,00 g, 4,09 mmol), ácido fenilborónico (749 mg, 6,14 mmol) y $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ (74,5 mg, 0,41 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **208-2** (100 mg, 7,6% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10

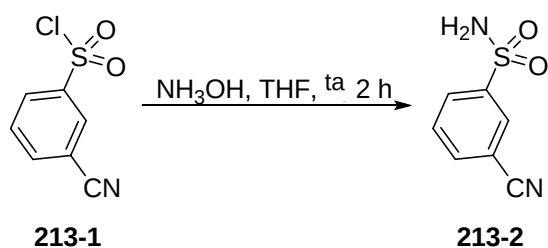
Síntesis de 1-fenilpiperazin-2-carboxilato de metilo (b-208)



[0415] Una mezcla de **208-2** (100 mg, 0,31 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, el residuo se disolvió en H_2O (20,0 ml) y luego se lavó con MTBE (20,0 ml x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con NaHCO_3 acuoso y luego se extrajo con EtOAc (20,0 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, y luego se concentró para proporcionar **b-208** (600 mg, 94% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

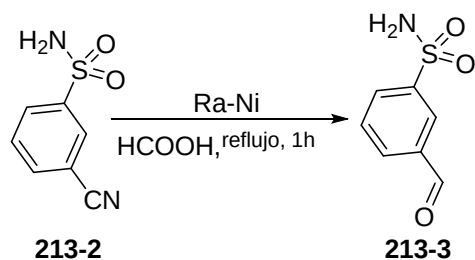
15

Síntesis de 3-cianobencenosulfonamida (213-2)



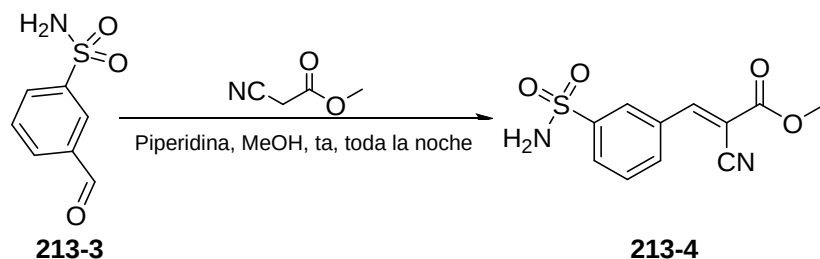
[0416] A una solución de **213-1** (2,00 g, 9,92 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó NH_3OH (20,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **213-2** (2,00 g, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-formilbencenosulfonamida (213-3)



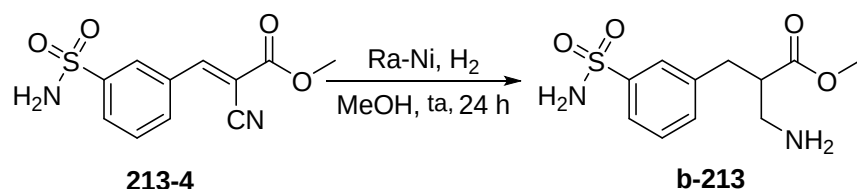
[0417] Una mezcla de **213-2** (2,00 g, 10,9 mmol) y Ni de Raney (2,00 g) en HCOOH (800 ml) se sometió a reflujo bajo atmósfera de H_2 durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **213-3** (1,70 g, 76% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-ciano-3-(3-sulfamoilfenil)acrilato de (E)-metilo (213-4)



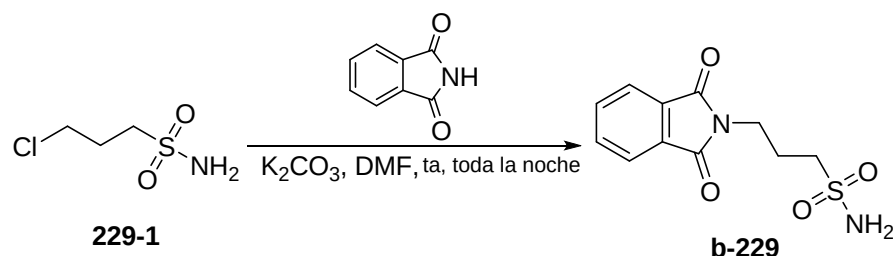
[0418] A una mezcla de **213-3** (880 mg, 4,75 mmol) y 2-cianoacetato de metilo (471 mg, 4,75 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó piperidina (0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con MeOH (2,0 ml x 2), se secó para proporcionar **213-4** (1,20 g, 95% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-amino-2-(3-sulfamoilbencil)propanoato de metilo (b-213)



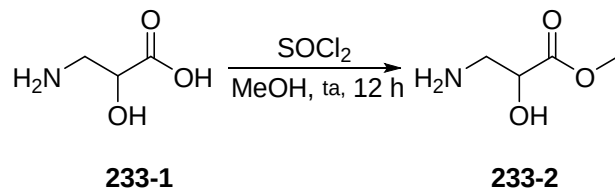
[0419] Una mezcla de **213-4** (1,20 g, 4,51 mmol) y Ni de Raney (1,20 g) en MeOH (400 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 24 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para proporcionar **b-213** (260 mg, 21% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propano-1-sulfonamida (**b-229**)



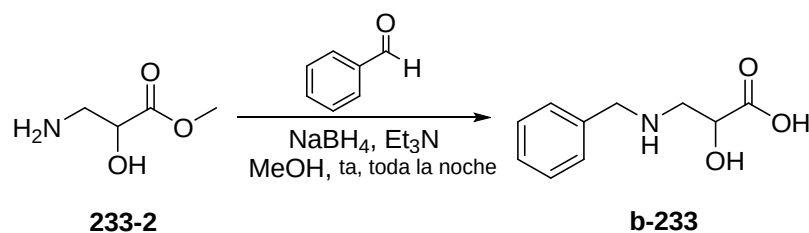
[0420] Una mezcla de **229-1** (400 mg, 2,54 mmol), isoindolin-1,3-diona (411 mg, 2,79 mmol) y K₂CO₃ (701 mg, 5,08 mmol) en DMF (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para proporcionar **b-229** (700 mg, 63% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo (**233-2**)



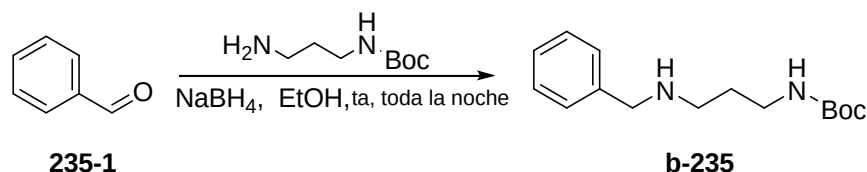
[0421] A una solución de **233-1** (1,00 g, 9,52 mmol) en MeOH (5,00 ml) se agregó SOCl₂ (2,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar **233-2** (1,20 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de ácido 3-(bencilamino)-2-hidroxiopropanoico (**b-233**)



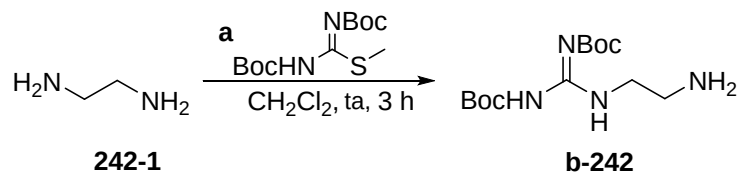
[0422] A una solución de **233-2** (1,20 g, 10,1 mmol), benzaldehído (1,07 g, 10,1 mmol) y Et₃N (2,03 g, 20,1 mmol) en MeOH (50,0 ml) se agregó NaBH₄ (1,91 g, 50,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 5/1) para proporcionar **219-3** (1,00 g, 60% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencilamino)propilcarbamato de *ter*-butilo (**b-235**)



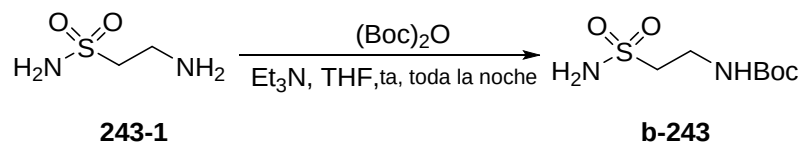
[0423] A una solución de **235-1** (1,00 g, 9,43 mmol) y 3-aminopropilcarbamato de *ter*-butilo (1,81 g, 10,4 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agregó NaBH₄ (358 mg, 9,43 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para proporcionar **b-235** (300 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de (2-aminoetilamino)(*ter*-butoxicarbonilamino)metilencarbamato de *ter*-butilo (**b-242**)



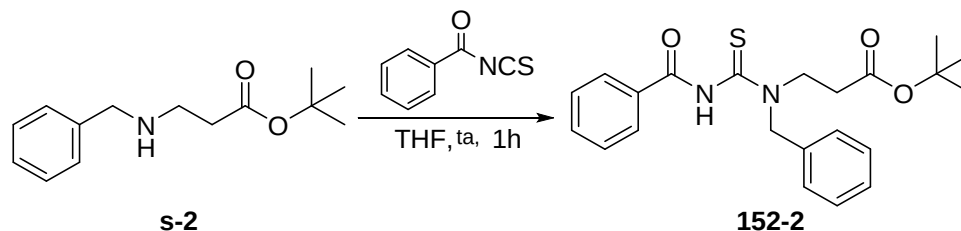
[0424] Una mezcla de **242-1** (60,0 mg, 1,00 mmol) y **a** (319 mg, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ (30,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ (2,0 ml x 2) y se secó para proporcionar **b-242** (300 mg, 90% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-sulfamoiletilcarbamato de *ter*-butilo (**b-243**)



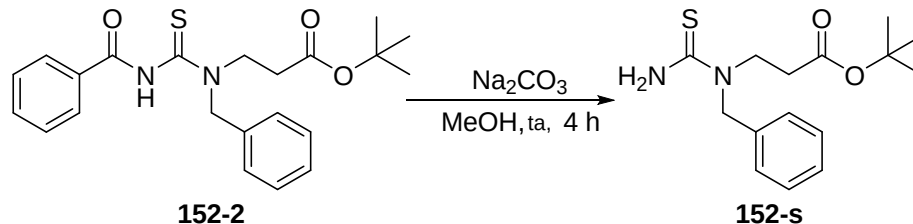
[0425] Una mezcla de **243-1** (200 mg, 1,61 mmol), (Boc)₂O (387 mg, 1,77 mmol) y Et₃N (325 mg, 3,22 mmol) en THF (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **b-243** (300 mg, 83% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(3-benzoiltioureido)-2-bencilpropanoato de *ter*-butilo (**152-2**)



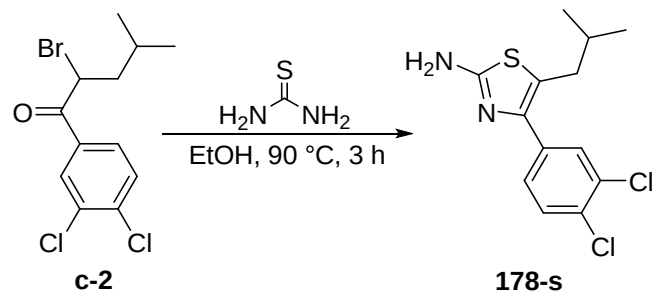
[0426] Una mezcla de **s-2** (5,00 g, 21,2 mmol) y tioanhídrido benzoico cianico (4,19 g, 25,5 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ (3,0 ml x 2) y se secó para proporcionar **152-2** (6,00 g, 71% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-bencil-3-tioureidopropanoato de *ter*-butilo (**152-s**)



[0427] Una mezcla de **152-2** (6,00 g, 15,1 mmol) y Na₂CO₃ (3,19 g, 30,1 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **152-s** (1,00 g, 23% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

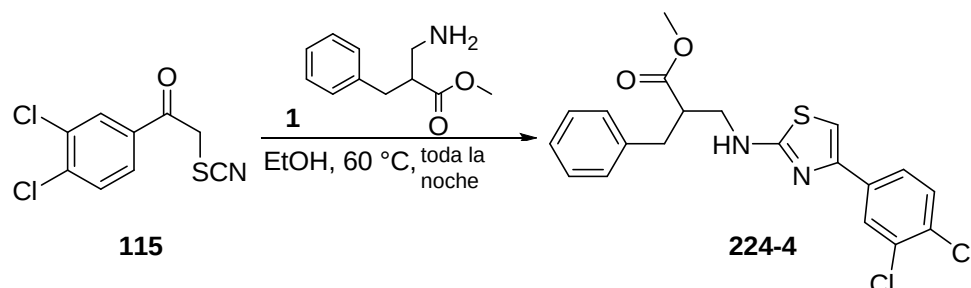
Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-amina (**178-s**)



[0428] Una mezcla de **c-2** (2,00 g, 6,17 mmol) y tiourea (564 mg, 7,41 mmol) en EtOH (50,0 ml) se

agitó a 90 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **178-s** (1,20 g, 65% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

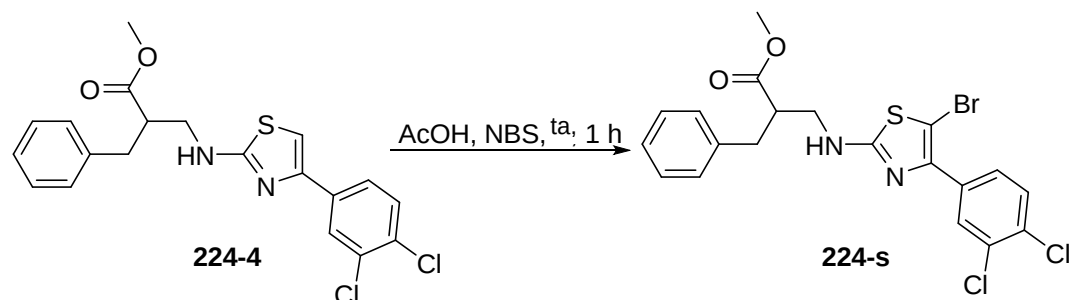
5 **Síntesis de 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)thiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (224-4)**



[0429] Una mezcla de **115** (1,00 g, 3,47 mmol) y **1** (805 mg, 4,16 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **224-4** (800 mg, 47% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10

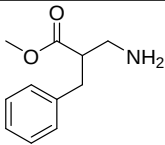
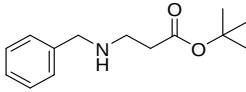
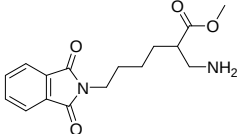
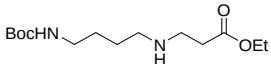
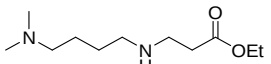
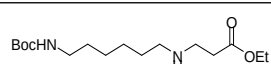
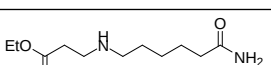
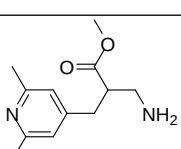
Síntesis de 2-bencil-3-(5-bromo-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (224-s)

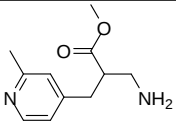
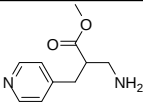
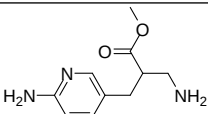
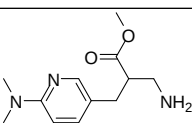
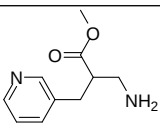
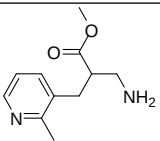
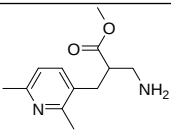
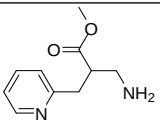


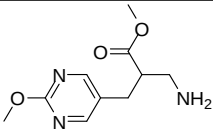
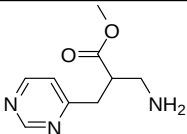
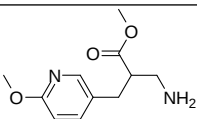
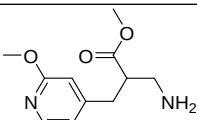
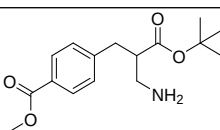
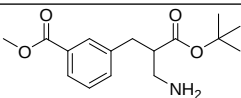
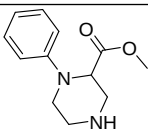
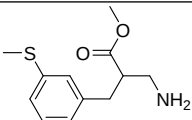
[0430] Una mezcla de **224-4** (800 mg, 1,90 mmol) y NBS (338 mg, 1,90 mmol) en AcOH (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **224-s** (600 mg, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

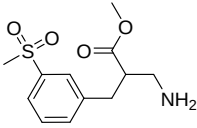
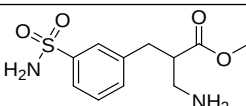
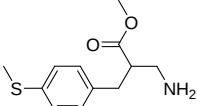
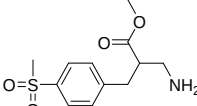
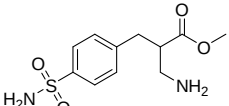
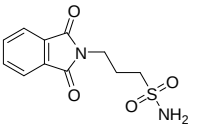
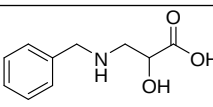
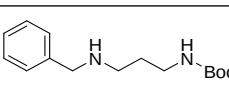
15

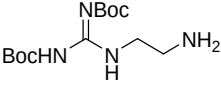
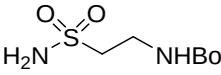
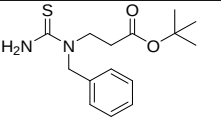
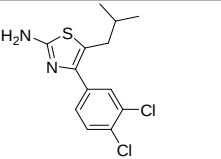
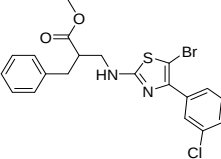
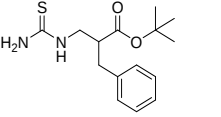
Tabla 3-2: Datos de caracterización para los Compuestos

#	Estructura química	LCMS
1		Método B , La pureza es 70,1%, Rt = 1,210 min; MS Calc.:249,1; MS Hallada: 194,3 [M + H] ⁺ .
s-1		Método B , La pureza es 63,4%, Rt = 1,314 min; MS Calc.:235,2; MS Hallada: 236,2 [M + H] ⁺ .
b-157		Método B , La pureza es 68,2%, Rt = 1,346 min; MS Calc.:304,1; MS Hallada: 305,2 [M + H] ⁺ .
b-184		Método B , La pureza es 75,8%, Rt = 1,302 min; MS Calc.:288,2; MS Hallada: 289,3 [M + H] ⁺ .
b-185		Método B , La pureza es 72,4%, Rt = 0,597 min; MS Calc.:216,2; MS Hallada: 217,3 [M + H] ⁺ .
b-186		Método A , La pureza es 81,1%, Rt = 1,357 min; MS Calc.:316,2; MS Hallada: 317,0 [M + H] ⁺ .
b-187		Método B , La pureza es 47,9%, Rt = 0,976 min; MS Calc.:230,2; MS Hallada: 231,2 [M + H] ⁺ .
b-188		Método C , La pureza es 13,9%, Rt = 1,244 min; MS Calc.:222,1; MS Hallada: 223,3 [M + H] ⁺ .

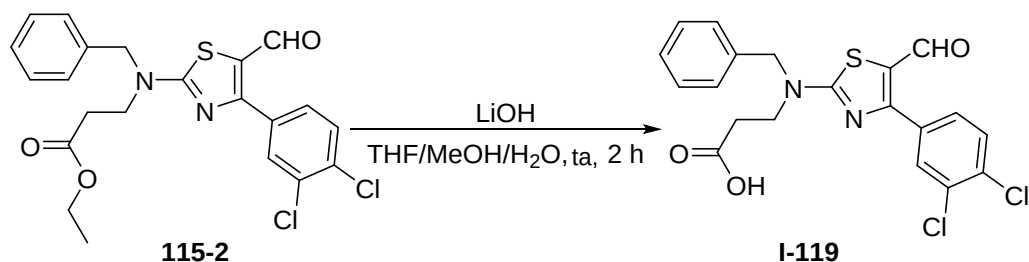
#	Estructura química	LCMS
b-189		Método C , La pureza es 20,9%, Rt = 1,334 min; MS Calc.:208,1; MS Hallada: 209,3 [M + H] ⁺ .
b-190		Método C , La pureza es 58,9%, Rt = 1,079 min; MS Calc.:194,1; MS Hallada: 195,3 [M + H] ⁺ .
b-191		Método C , La pureza es 24,1%, Rt = 1,007 min; MS Calc.:209,1; MS Hallada: 210,3 [M + H] ⁺ .
b-192		Método C , La pureza es 71,5%, Rt = 1,370 min; MS Calc.:237,1; MS Hallada: 238,4 [M + H] ⁺ .
b-193		Método C , La pureza es 61,1%, Rt = 1,094 min; MS Calc.:194,1; MS Hallada: 195,2 [M + H] ⁺ .
b-194		Método C , La pureza es 67,9%, Rt = 1,180 min; MS Calc.:208,1; MS Hallada: 209,3 [M + H] ⁺ .
b-195		Método C , La pureza es 40,7%, Rt = 1,221 min; MS Calc.:222,1; MS Hallada: 223,3 [M + H] ⁺ .
b-196		Método A , La pureza es 93,3%, Rt = 0,557 min; MS Calc.:194,1; Sin MS hallada.

#	Estructura química	LCMS
b-198		Método C , La pureza es 69,2%, Rt = 1,119 min; MS Calc.:225,1; MS Hallada: 226,3 [M + H] ⁺ .
b-199		Método C , La pureza es 40,4%, Rt = 0,826 min; MS Calc.:195,1; MS Hallada: 196,3 [M + H] ⁺ .
b-201		Método C , La pureza es 48,4%, Rt = 1,381 min; MS Calc.:224,1; MS Hallada: 225,3 [M + H] ⁺ .
b-203		Método C , La pureza es 43,1%, Rt = 1,332 min; MS Calc.:224,1; MS Hallada: 225,2 [M + H] ⁺ .
b-204		Método A , La pureza es 97,1%, Rt = 0,606 min; MS Calc.:293,2; MS Hallada: 294,1 [M + H] ⁺ .
b-205		Método C , La pureza es 70,2%, Rt = 1,928 min; MS Calc.:293,2; Sin MS hallada.
b-208		Sin datos de MS.
b-211		Método A , La pureza es 36,2%, Rt = 0,456 min; MS Calc.:239,1; MS Hallada: 240,0 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
b-212		Método C , La pureza es 48,4%, Rt = 1,381 min; MS Calc.:271,1; Sin MS hallada.
b-213		Método C , La pureza es 51,7%, Rt = 1,151 min; MS Calc.:272,1; MS Hallada: 273,1 [M + H] ⁺ .
b-214		Método A , La pureza es 95,6%, Rt = 0,510 min; MS Calc.:239,1; MS Hallada: 240,0 [M + H] ⁺ .
b-215		Método A , La pureza es 63,9%, Rt = 0,375 min; MS Calc.:271,1; MS Hallada: 272,0 [M + H] ⁺ .
b-216		Método B , La pureza es 43,3%, Rt = 1,016 min; MS Calc.:272,1; MS Hallada: 273,1 [M + H] ⁺ .
b-229		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,327 min; MS Calc.:268,1; MS Hallada: 269,2 [M + H] ⁺ .
b-233		Método B , La pureza es 96,0%, Rt = 0,973 min; MS Calc.:195,1; MS Hallada: 196,3 [M + H] ⁺ .
b-235		Método B , La pureza es 80,5%, Rt = 1,107 min; MS Calc.:264,2; MS Hallada: 265,1 [M + H] ⁺ .

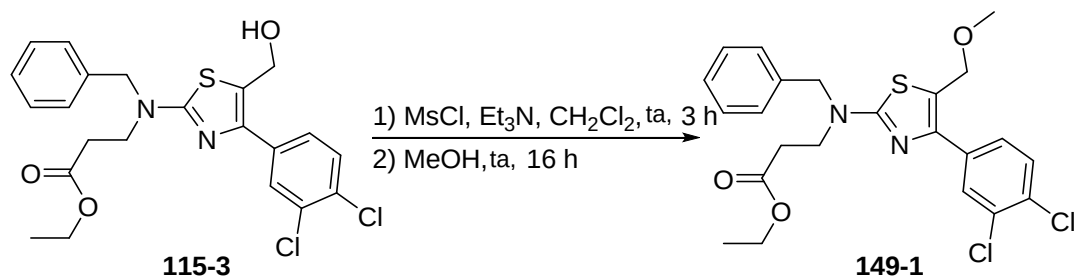
#	Estructura química	LCMS
b-242		Método C , La pureza es 73,9%, Rt = 1,965 min; MS Calc.:302,2; MS Hallada: 303,5 [M + H] ⁺ .
b-243		Método A , Sin pureza, Sin Rt; MS Calc.:224,1; MS Hallada: 247,1 [M + Na] ⁺ .
152-s		Método B , La pureza es 94,7%, Rt = 1,813 min; MS Calc.:294,1; MS Hallada: 295,2 [M + H] ⁺ .
178-s		Método B , La pureza es 79,8%, Rt = 1,761 min; MS Calc.:300,0; MS Hallada: 301,1 [M + H] ⁺ .
224-s		Método B , La pureza es 84,5%, Rt = 2,380 min; MS Calc.:498,0; MS Hallada: 501,0 [M + H] ⁺ .
227-s		Sin datos de MS.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-formiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-119)



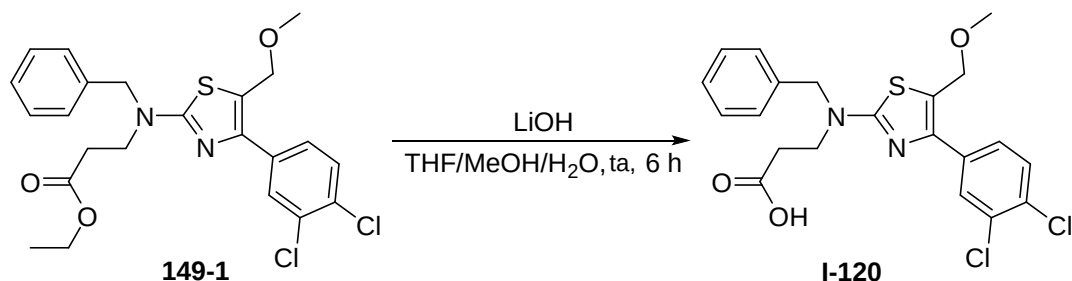
[0431] A una solución de **115-2** (80,0 mg, 0,173 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,22 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-119** (30,0 mg, 40% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)thiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (149-1)



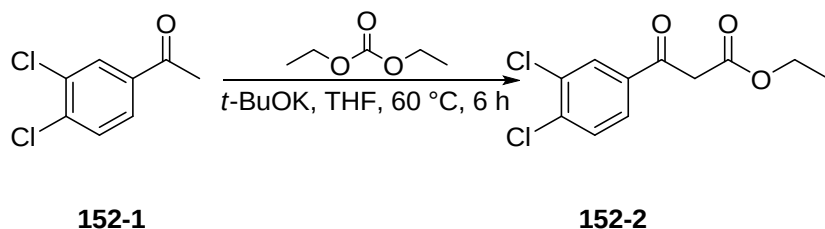
[0432] A una solución de **115-3** (250 mg, 0,54 mmol) y Et₃N (109 mg, 1,07 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agregó MsCl (123 mg, 1,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró. El residuo se disolvió con MeOH (10,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **149-1** (75,0 mg, 29% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)thiazol-2-il)amino)propanoico (I-120)



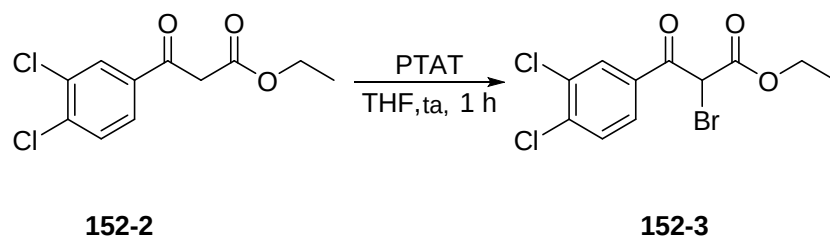
[0433] A una solución de **149-1** (75,0 mg, 0,156 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-120** (15,0 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(3,4-diclorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**152-2**)



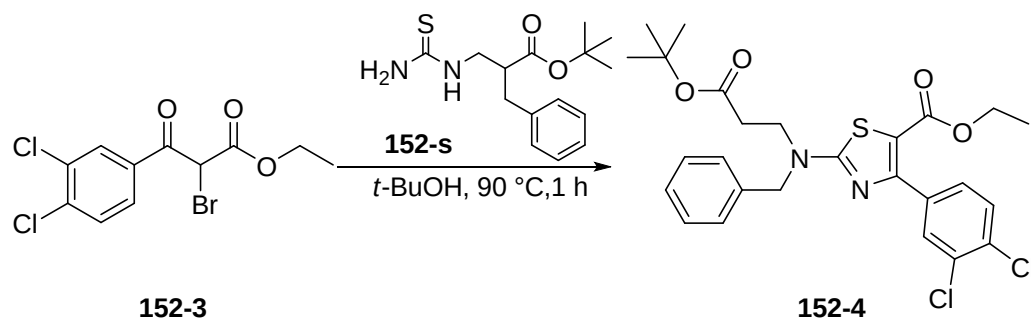
[0434] A una mezcla de **152-1** (5,00 g, 26,4 mmol) y *t*-BuOK (1,0 M en THF, 52,9 ml, 52,9 mmol) en THF (50,0 ml) se agregó carbonato de dietilo (4,69 g, 39,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **152-2** (3,50 g, 51% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-3-(3,4-diclorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (**152-3**)



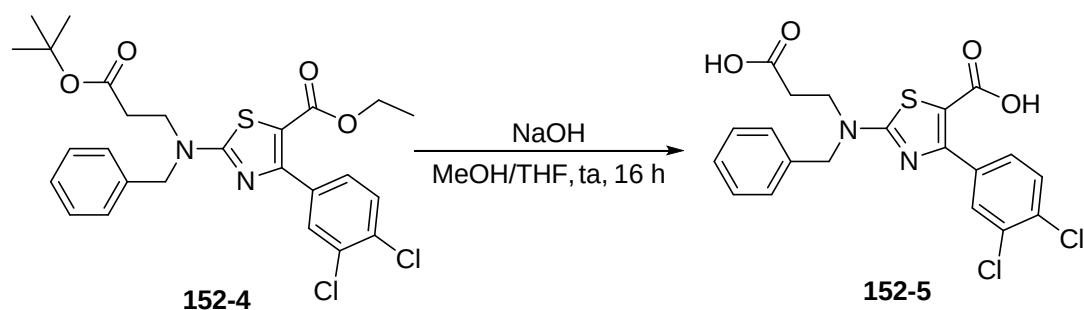
[0435] Una mezcla de **152-2** (1,00 g, 3,83 mmol) y PTAT (2,15 g, 5,74 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **152-3** (850 mg, 65% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-(bencil(3-*ter*-butoxi-3-oxopropil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-5-carboxilato de etilo (**152-4**)



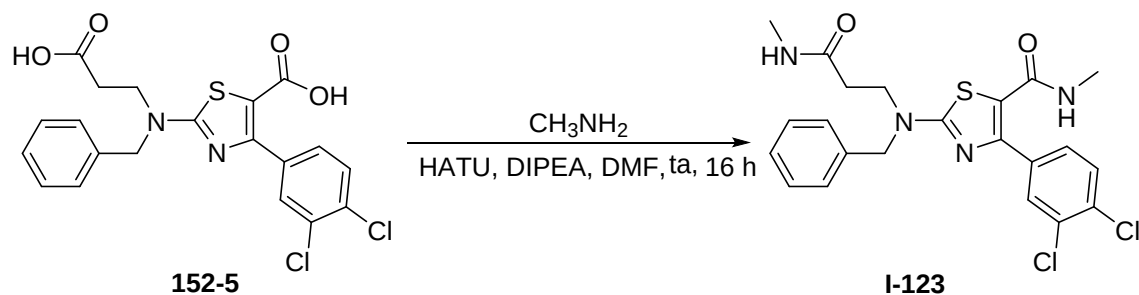
[0436] Una mezcla de **152-3** (500 mg, 1,47 mmol) y **152-s** (433 mg, 1,47 mmol) en *t*-BuOH (20,0 ml) se agitó a, 90 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **152-4** (430 mg, 55% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 2-(bencil(2-carboxietil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-5-carboxílico (**152-5**)



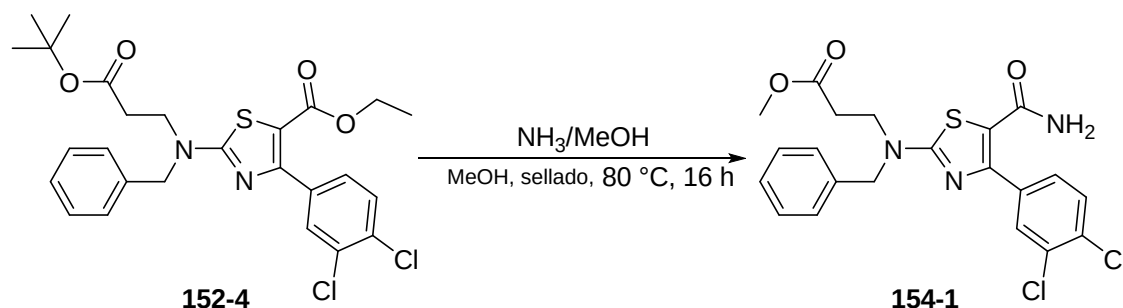
[0437] A una solución de **152-4** (80,0 mg, 0,149 mmol) en THF/MeOH (v/v/v = 4/1, 5,0 ml) se agregó NaOH (2,0 M en H₂O, 0,37 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar **152-5** (45,0 mg, 67% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-(bencil(3-(metilamino)-3-oxopropil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-N-metiltiazol-5-carboxamida (**I-123**)



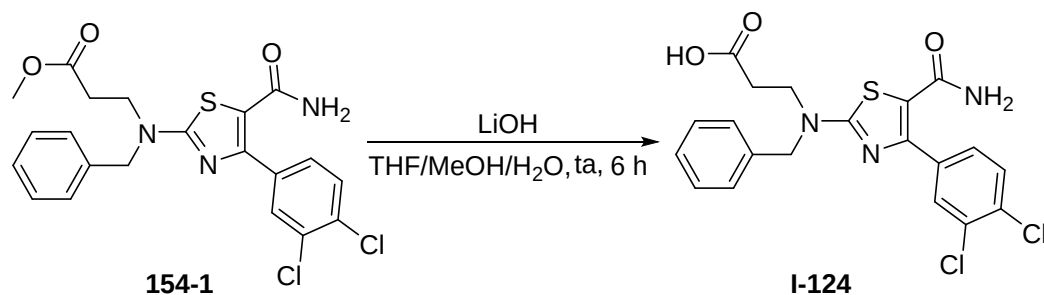
[0438] Una mezcla de **152-5** (10,0 mg, 0,022 mmol), metilamina (1,03 mg, 0,033 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) y DIPEA (8,51 mg, 0,066 mmol) en DMF (1,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (10,0 ml), y luego se extrajo con EtOAc (20,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (10,0 ml x 2) y salmuera (10,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-123** (3,5 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(5-carbamoil-4-(3,4-diclorofenil)tiazol-2-il)amino)propanoato de *ter*-

butilo (154-1)

[0439] Una mezcla de **152-4** (70,0 mg, 0,131 mmol) y NH_3 (7,0 M en MeOH, 1,00 ml) en MeOH (1,00 ml) se agitó sellada a 80 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa para proporcionar **154-1** (23,0 mg, 38% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

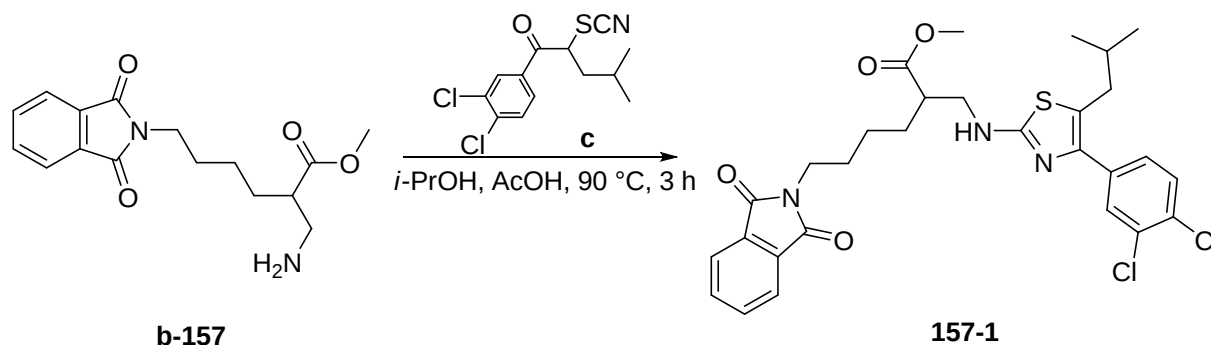
Síntesis de ácido 3-(bencil(5-carbamoi-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-2-il)amino)propanoico (I-124)



[0440] A una solución de **154-1** (23,0 mg, 0,050 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,062 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-124** (9,0 mg, 40% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

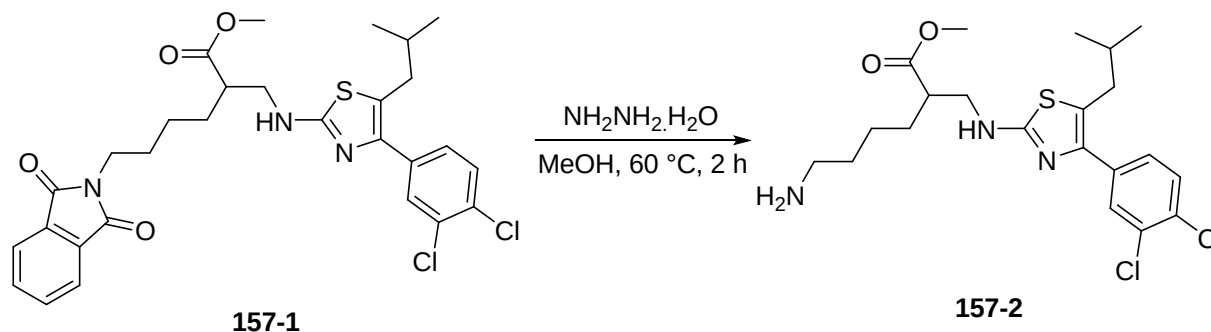
Síntesis de 2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)-6-(1,3-

dioxoisindolin-2-il)hexanoato de metilo (157-1)



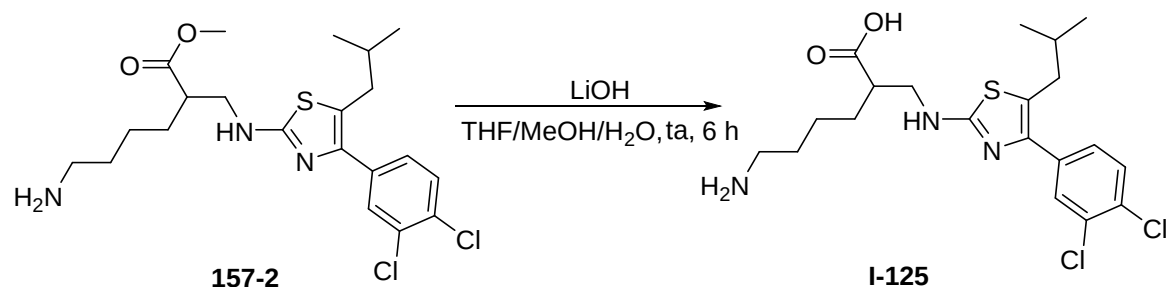
[0441] Una mezcla de **b-157** (300 mg, 0,985 mmol), **c** (326 mg, 1,08 mmol) y AcOH (118 mg, 1,97 mmol) en *i*-PrOH (10,0 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **157-1** (250 mg, 43% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 6-amino-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino) metil)hexanoato de metilo (157-2)



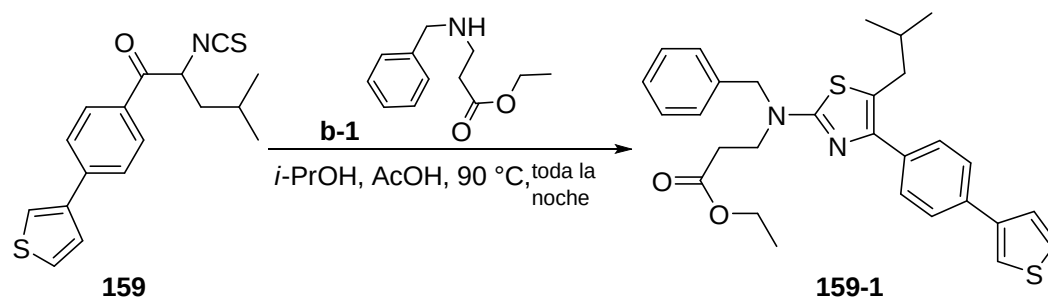
[0442] Una mezcla de **157-1** (250 mg, 0,425 mmol) e hidrazina hidrato (106 mg, 2,12 mmol) en MeOH (10,0 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó y se lavó con H₂O (2,00 ml x 3) para proporcionar **157-2** (120 mg, 62% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 6-amino-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)hexanoico (I-125)



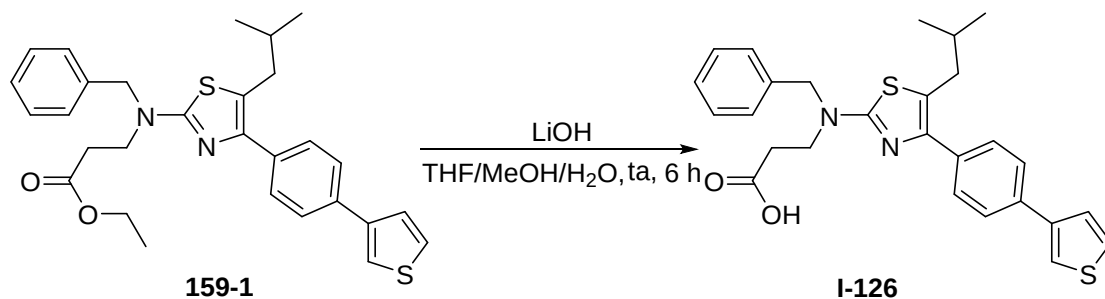
[0443] A una solución de **157-2** (120 mg, 0,050 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,33 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-125** (30,0 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(5-isobutil-4-(4-(tiofen-3-il)fenil)tiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**159-1**)



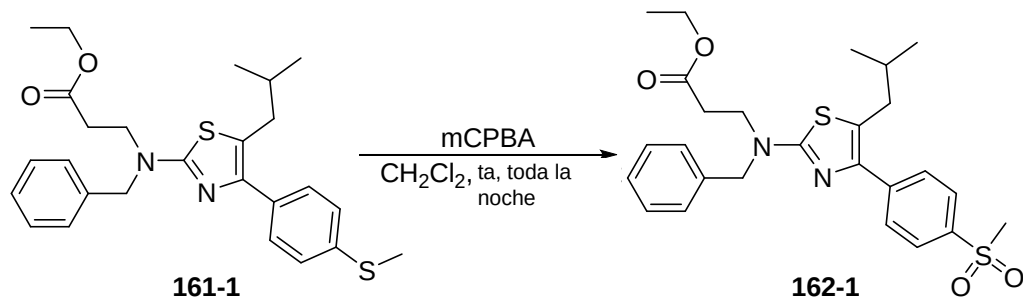
[0444] Una mezcla de **b-1** (98,6 mg, 0,476 mmol), **159** (150 mg, 0,476 mmol) y AcOH (57,1 mg, 0,951 mmol) en *i*-PrOH (2,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **159-1** (100 mg, 42% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(bencil(5-isobutil-4-(4-(tiofen-3-il)fenil)tiazol-2-il)amino)propanoico (**I-126**)



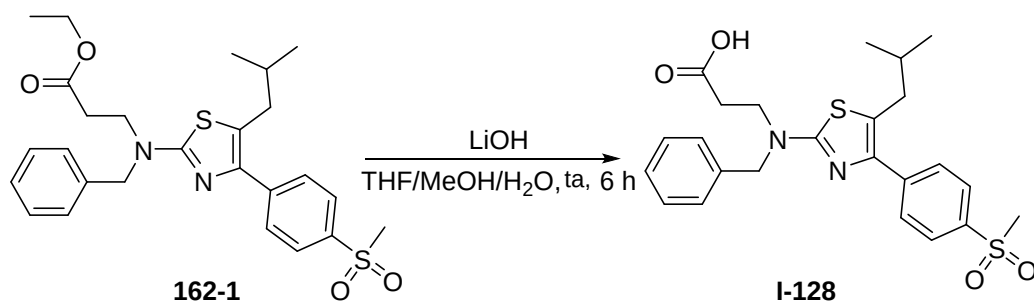
[0445] A una solución de **159-1** (100 mg, 0,198 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-126** (16,0 mg, 17% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(5-isobutil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)thiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**162-1**)



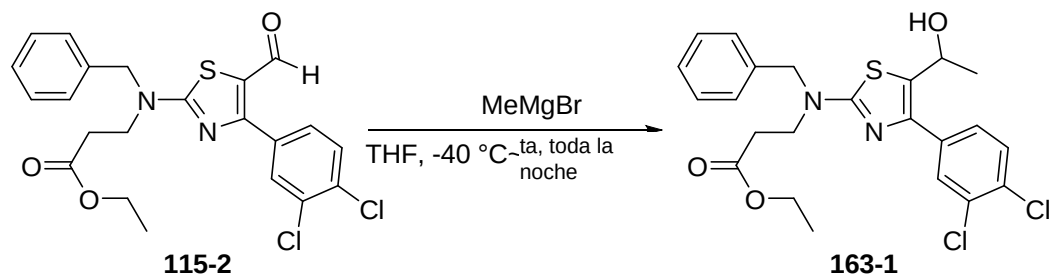
[0446] A una solución de **161-1** (500 mg, 1,07 mmol) en CH₂Cl₂ (15,0 ml) se agregó m-CPBA (552 mg, 3,20 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar **162-1** (200 mg, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(bencil(5-isobutil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)thiazol-2-il)amino)propanoico (**I-128**)



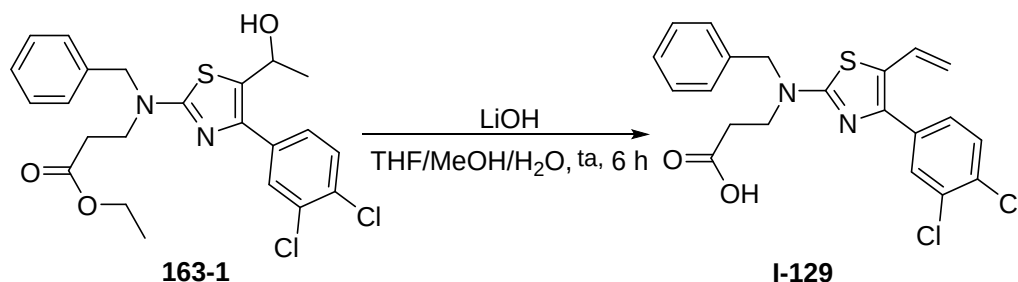
[0447] A una solución de **162-1** (200 mg, 0,399 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl acuoso (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-128** (50,0 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-hidroxietil)tiazol-2-il) amino)propanoato de etilo (**163-1**)



[0448] A una solución de **115-2** (350 mg, 0,755 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (1,0 M en THF, 1,13 ml, 1,13 mmol) a –40 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se extinguió con NH₄Cl acuoso (20,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60,0 ml x 2) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **163-1** (80,0 mg, 22% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

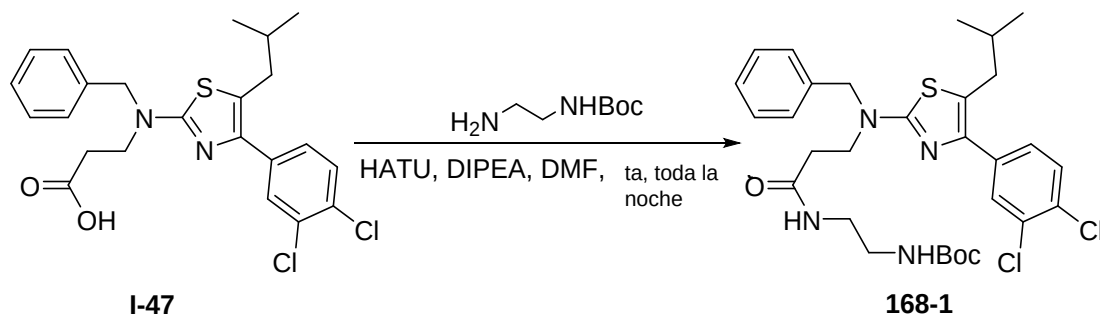
Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-viniltiazol-2-il)amino)propanoico (I-129)



[0449] A una solución de **163-1** (80,0 mg, 0,167 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,21 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h.

- 5 Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-129** (12,0 mg, 17% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

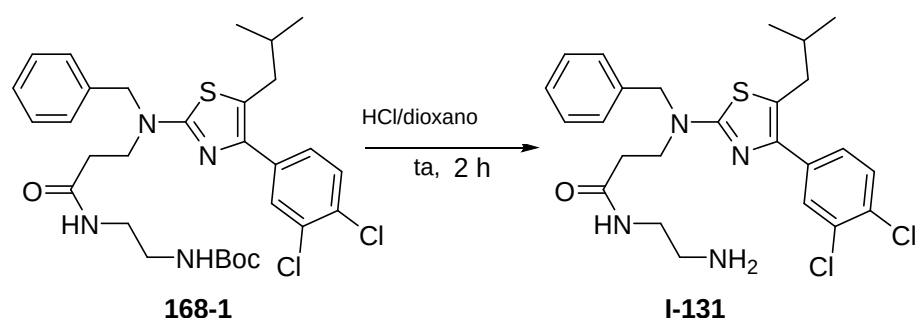
10 Síntesis de 2-(3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanamido)etilcarbamato de *ter*-butilo (168-1)



- 15 [0450] Una mezcla de **I-47** (250 mg, 0,539 mmol), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (130 mg, 0,809 mmol), HATU (410 mg, 1,08 mmol) y DIPEA (209 mg, 1,62 mmol) en DMF (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

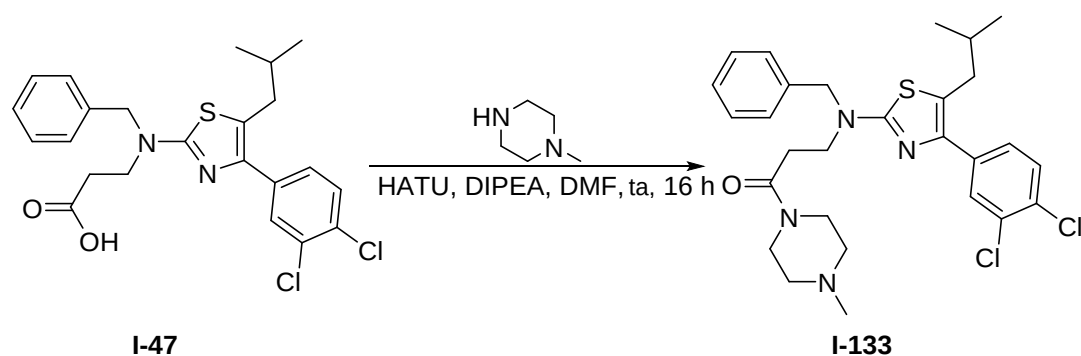
adicional para proporcionar **168-1** (200 mg, 61% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de *N*-(2-aminoetil)-3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanamida (I-131)



- 5 [0451] Una mezcla de **168-1** (200 mg, 0,330 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-131** (60,0 mg, 36% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

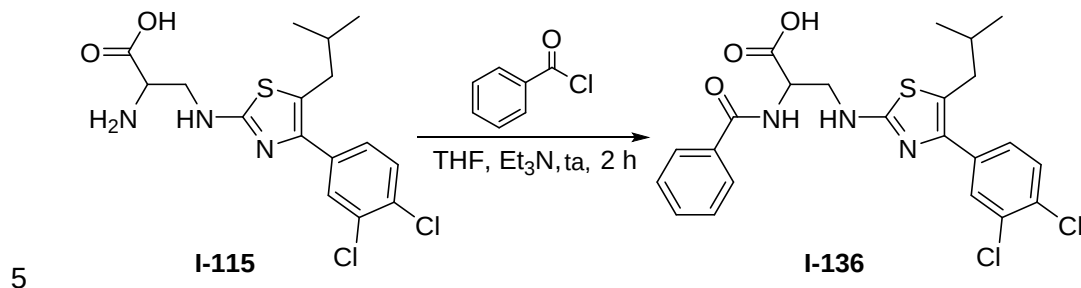
Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona (I-133)



- 15 [0452] Una mezcla de **I-47** (150 mg, 0,324 mmol), 1-metilpiperazina (48,6 mg, 0,486 mmol), HATU (246 mg, 0,648 mmol) y DIPEA (125 mg, 0,972 mmol) en DMF (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto

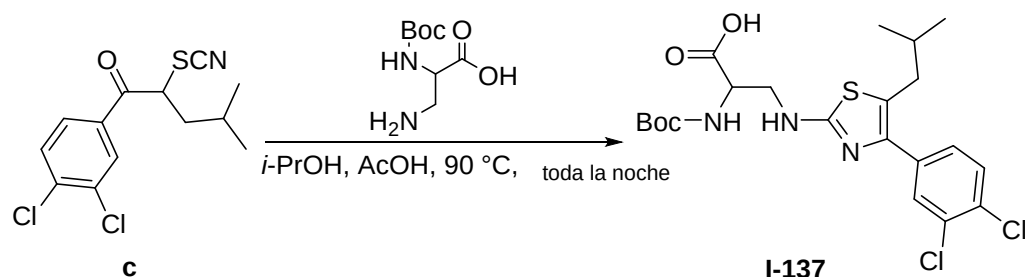
en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-133** (75 mg, 42% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-benzamido-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-136)



[0453] A una mezcla de **I-115** (200 mg, 0,515 mmol) y Et₃N (156 mg, 1,55 mmol) en THF (10,0 ml) se agregó cloruro de benzoílo (145 mg, 1,03 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-136** (25 mg, 9,9% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

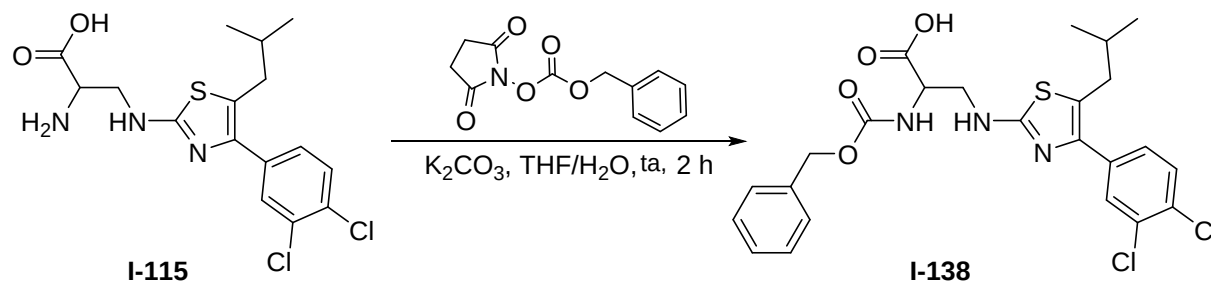
10 **Síntesis de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-137)**



15 [0454] Una mezcla de **c** (500 mg, 1,66 mmol), ácido 3-amino-2-(ter-butoxicarbonilamino)propanoico (407 mg, 1,99 mmol) y AcOH (199 mg, 3,32 mmol) en *i*-PrOH (20,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-137** (96,0 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

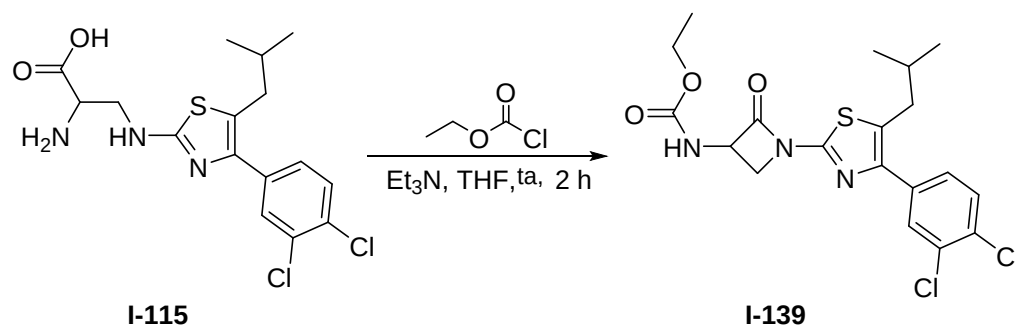
Síntesis de ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-

ilamino)propanoico (I-138)



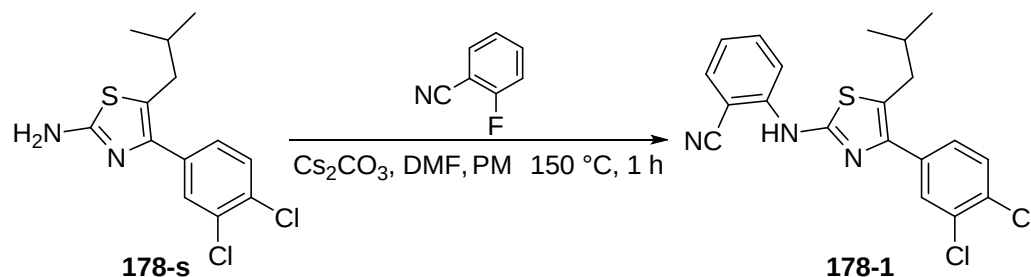
[0455] A una mezcla de **I-115** (200 mg, 0,515 mmol) y K_2CO_3 (214 mg, 1,55 mmol) en THF/ H_2O (v/v = 4/1, 10,0 ml) se agregó carbonato de bencil 2,5–dioxopirrolidin–1–ilo (257 mg, 1,03 mmol) a 0 °C, 5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-138** (65,0 mg, 24% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 1-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-2-oxoazetidin-3-ilcarbamato de etilo (I-139)



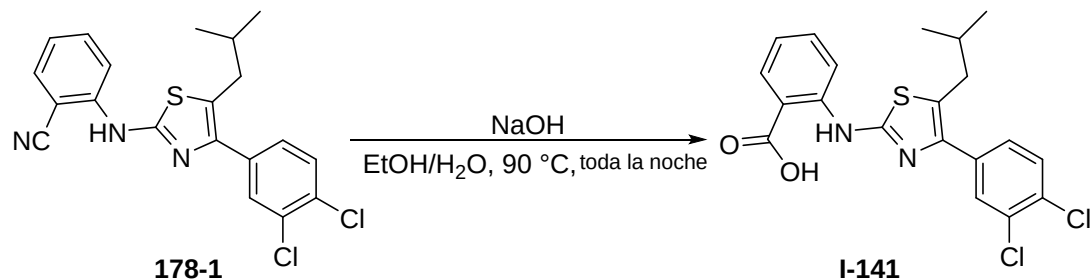
[0456] A una mezcla de **I-115** (300 mg, 0,773 mmol) y Et_3N (234 mg, 2,32 mmol) en THF (10,0 ml) se agregó carbonocloridato de etilo (168 mg, 1,55 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-139** (50,0 mg, 15% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzonitrilo (178-1)



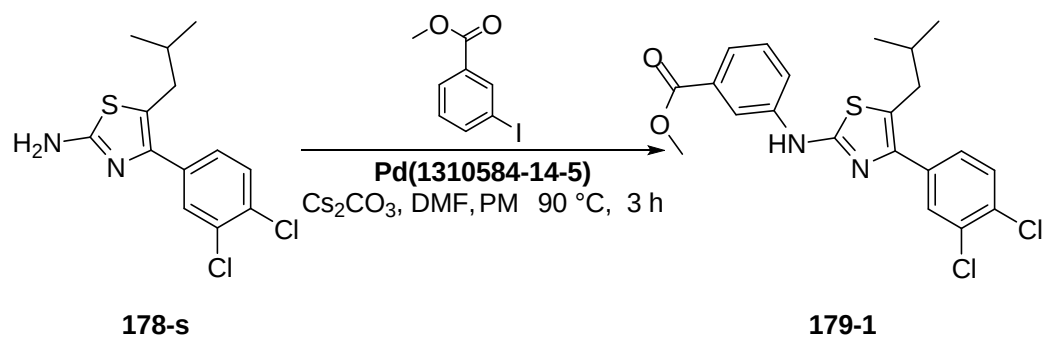
[0457] Una mezcla de **178-s** (500 mg, 1,66 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (241 mg, 1,99 mmol) y Cs_2CO_3 (1,08 g, 3,32 mmol) en DMF (10,0 ml) se agitó a 150 °C bajo microondas durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **178-1** (220 mg, 33% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzoico (**I-141**)



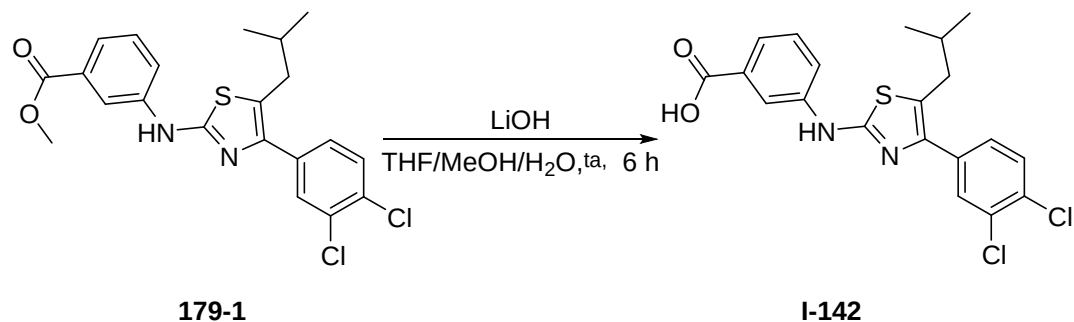
[0458] Una mezcla de **178-1** (100 mg, 0,25 mmol) y NaOH (5,0 M en H_2O , 0,25 ml, 1,24 mmol) en EtOH/ H_2O (2,00 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-141** (15,0 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzoato de metilo (**179-1**)



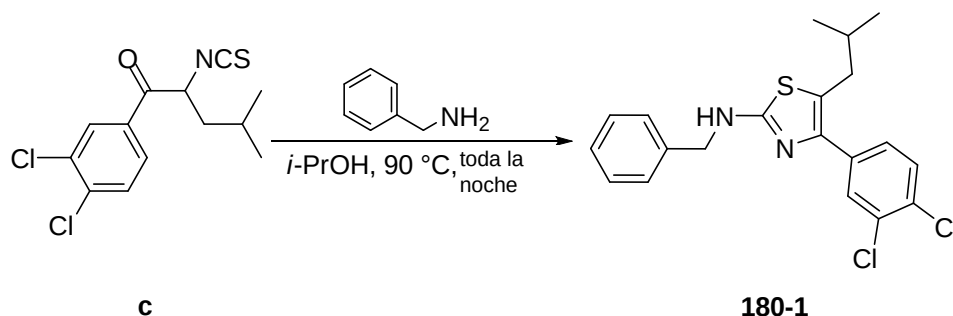
[0459] Una mezcla de **178-s** (300 mg, 0,996 mmol), 3-iodobenzoato de metilo (313 mg, 1,20 mmol), catalizador de Pd (CAS: 1310584-14-5, 15,7 mg, 0,199 mmol) y Cs_2CO_3 (649 mg, 1,99 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a 90 °C bajo microondas durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se
 5 vertió en H_2O (80,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **179-1** (58,0 mg, 13% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzoico (I-142)



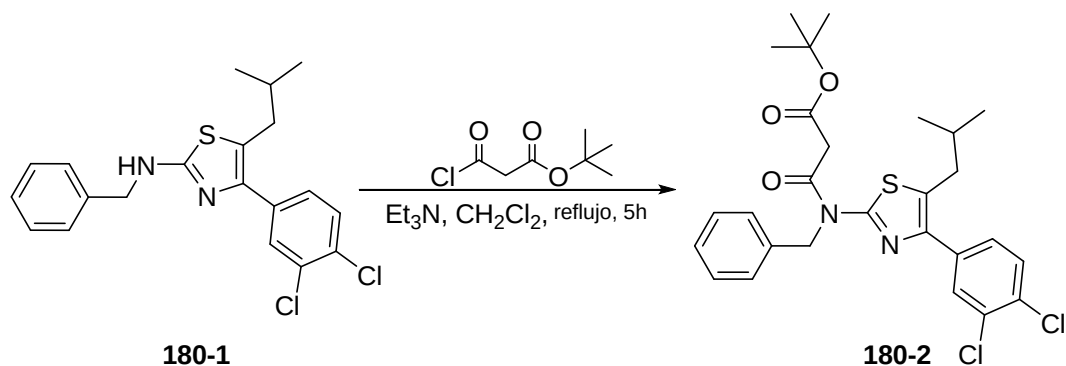
[0460] A una solución de **179-1** (58,0 mg, 0,133 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,17 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl acuoso (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2),
 15 y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-142** (10,0 mg, 18% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de *N*-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-amina (**180-1**)



[0461] Una mezcla de **c** (500 mg, 1,66 mmol) y fenilmetanamina (214 mg, 1,99 mmol) en *i*-PrOH (20,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **180-1** (200 mg, 31% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il) amino)-3-oxopropanoato de *ter*-butilo (**180-2**)



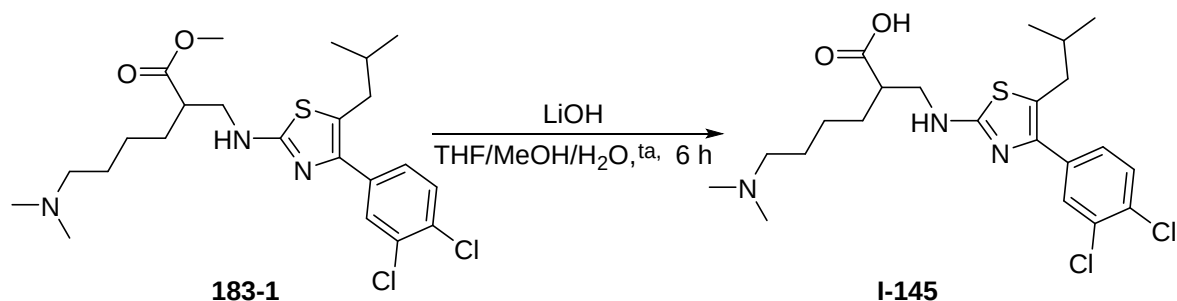
[0462] A una mezcla de **180-1** (200 mg, 0,511 mmol) y Et₃N (103 mg, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agregó 3-cloro-3-oxopropanoato de *ter*-butilo (137 mg, 0,767 mmol) a 0 °C. La reacción se sometió a reflujo durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **180-2** (100 mg, 37% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-3-oxopropanoico (**I-143**)

5

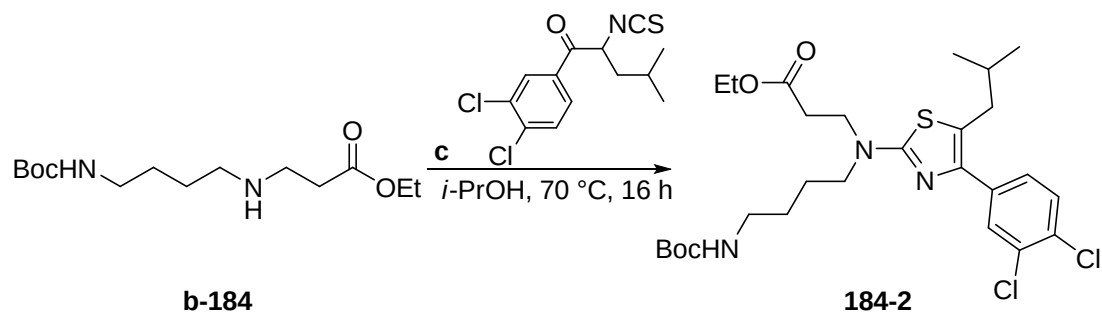
10

15



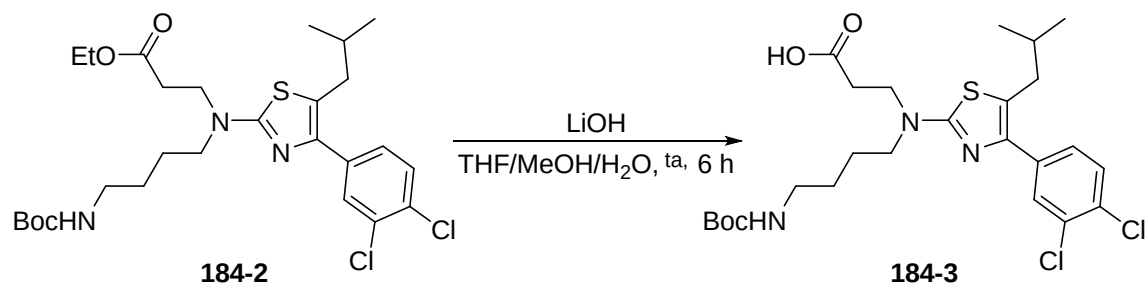
[0465] A una solución de **183-1** (100 mg, 0,206 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,26 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-145** (20,0 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-((4-(*ter*-butoxicarbonilamino)butil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (**184-2**)



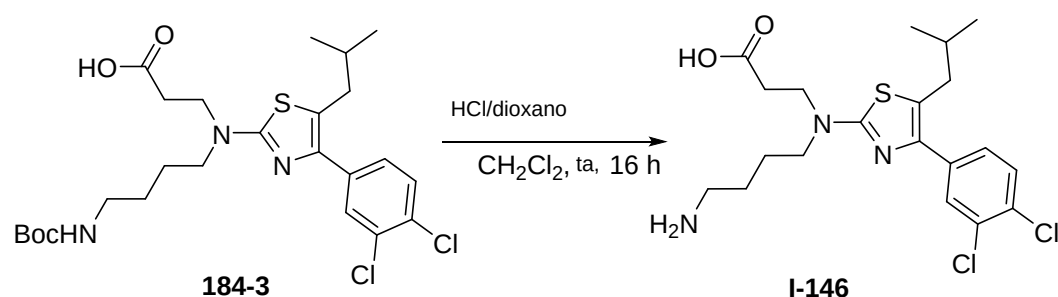
[0466] Una mezcla de **c** (324 mg, 1,07 mmol) y **b-184** (310 mg, 1,07 mmol) en *i*-PrOH (10,0 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **184-2** (180 mg, 29% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-((4-(*ter*-butoxicarbonilamino)butil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il) amino)propanoico (**184-3**)



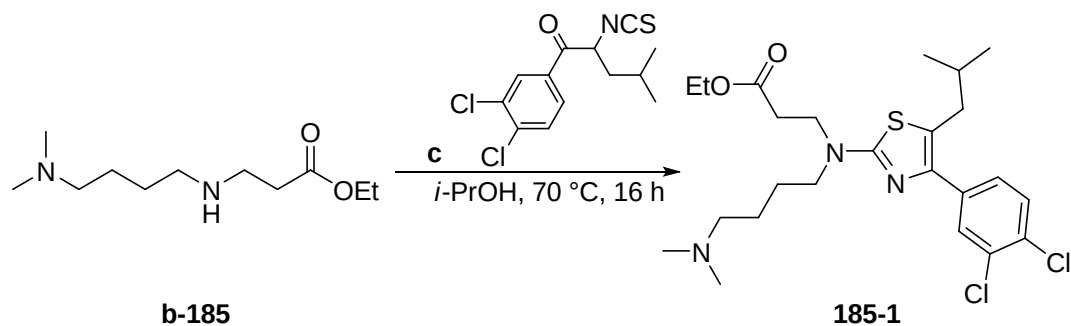
[0467] A una solución de **184-2** (180 mg, 0,314 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,39 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **184-3** (180 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10 **Síntesis de ácido 3-((4-aminobutil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-146)**



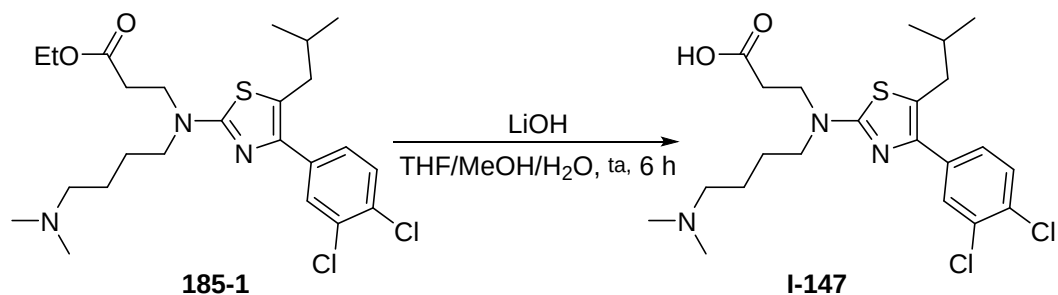
[0468] Una mezcla de **184-3** (180 mg, 0,331 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 5,00 ml) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-146** (20,0 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)(4-(dimetilamino)butil)amino)propanoato de etilo (185-1)



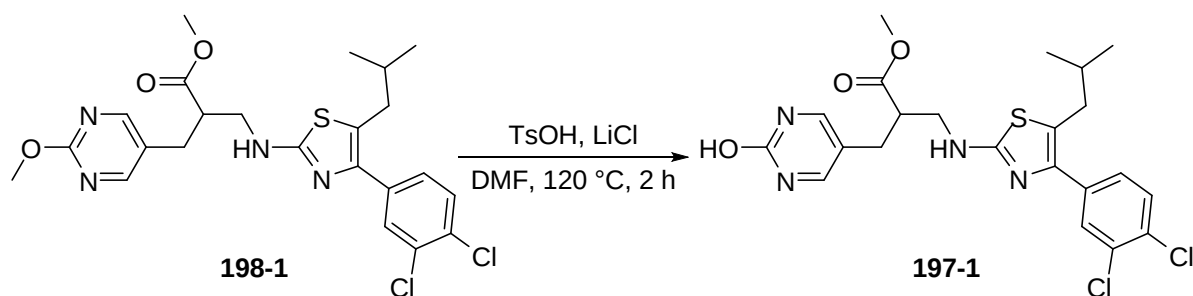
[0469] Una mezcla de **c** (181 mg, 0,601 mmol) y **b-185** (130 mg, 0,601 mmol) en *i*-PrOH (5,0 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 80/1$) para proporcionar **185-1** (30,0 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)(4-(dimetilamino)butil)amino)propanoico (**I-147**)



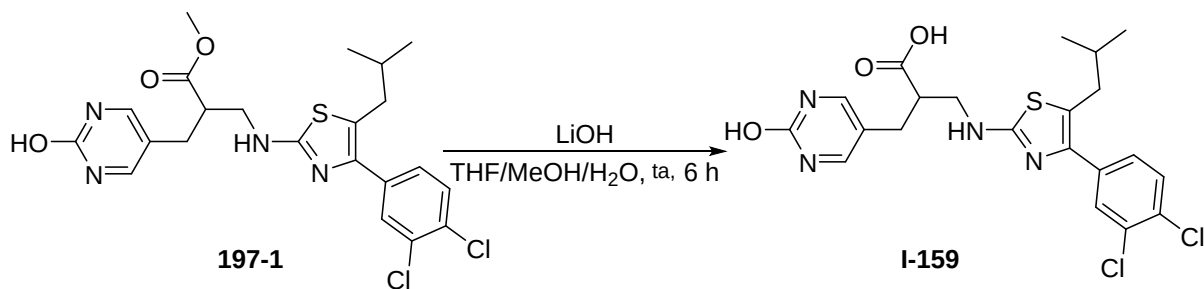
[0470] A una solución de **185-1** (30,0 mg, 0,0599 mmol) en THF/MeOH/ H_2O ($v/v/v = 4/1/1$, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,07 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (20,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-147** (3,20 mg, 11% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-((2-hidroxipirimidin-5-il)metil)propanoato de metilo (**197-1**)



[0471] Una mezcla de **198-1** (150 mg, 0,294 mmol), TsOH (254 mg, 1,47 mmol) y LiCl (62,3 mg, 1,47 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (80,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **197-1** (150 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

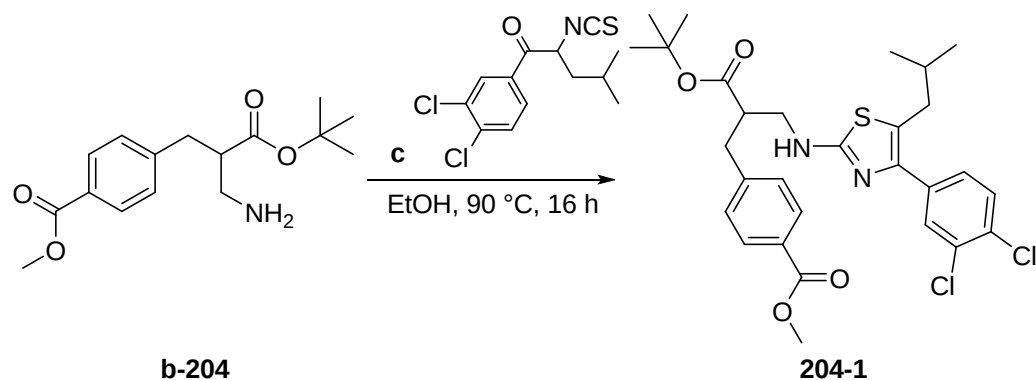
Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-((2-hidroxipirimidin-5-il) metil)propanoico (**I-159**)



[0472] A una solución de **197-1** (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,38 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (20,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-159** (70,0 mg, 48% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

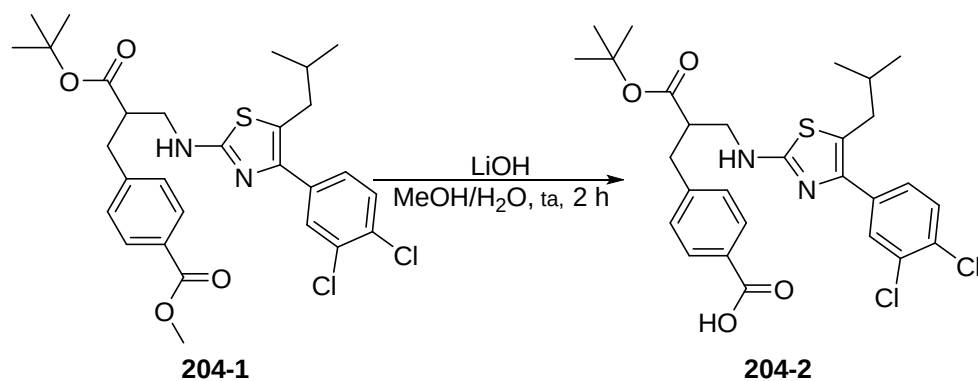
Síntesis de 4-(3-ter-butoxi-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)-3-

oxopropil)benzoato de metilo (204-1)



[0473] Una mezcla de **c** (462 mg, 1,53 mmol) y **b-204** (450 mg, 1,53 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar **204-1** (400 mg, 45% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

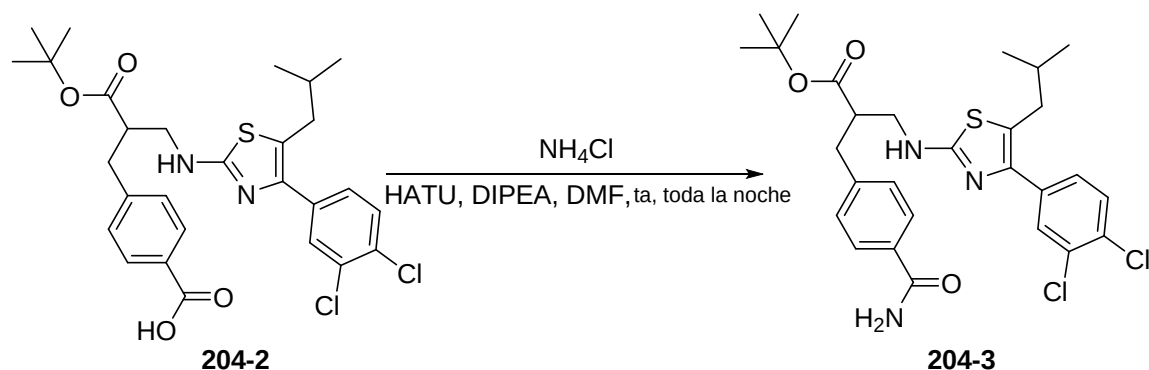
Síntesis de ácido 4-(3-*ter*-butoxi-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)-3-oxopropil)benzoico (204-2)



[0474] A una solución de **204-1** (400 mg, 0,0599 mmol) en MeOH/H₂O (v/v = 1/1, 20,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,07 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (20,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (30,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación

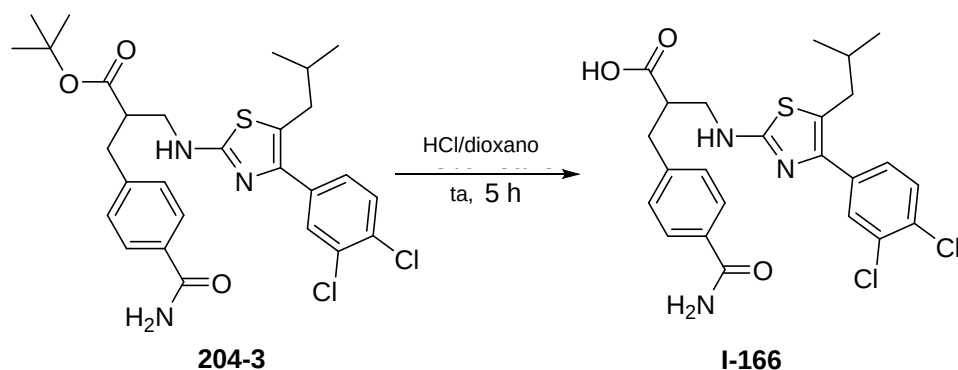
adicional para proporcionar **204-2** (300 mg, 77% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(4-carbamoylbencil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoato de *ter*-butilo (204-3)



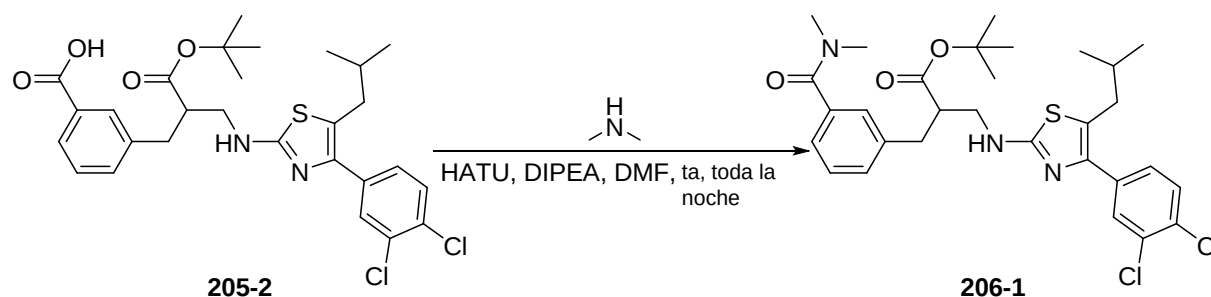
- 5 [0475] Una mezcla de **204-2** (130 mg, 0,231 mmol), NH_4Cl (18,5 mg, 0,346 mmol), HATU (176 mg, 0,462 mmol) y DIPEA (89,4 mg, 0,693 mmol) en DMF (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto
- 10 en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **204-3** (70,0 mg, 54% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-(4-carbamoylbencil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-166)



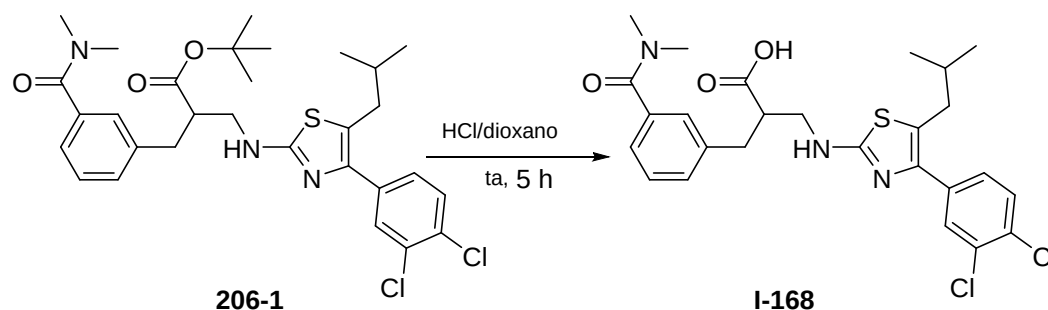
[0476] Una mezcla de **204-3** (70,0 mg, 0,124 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-166** (20,0 mg, 32% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

5 **Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)propanoato de *ter*-butilo (206-1)**



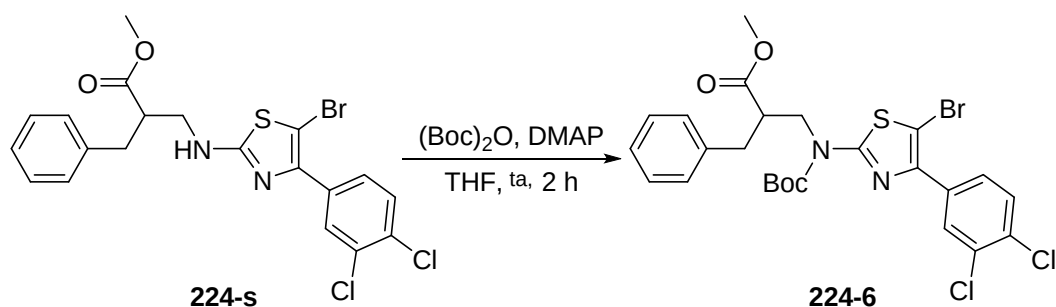
[0477] Una mezcla de **205-2** (200 mg, 0,355 mmol), dimetilamina (24,0 mg, 0,533 mmol), HATU (270 mg, 0,710 mmol) y DIPEA (137 mg, 1,07 mmol) en DMF (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **206-1** (200 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

15 **Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)propanoico (I-168)**



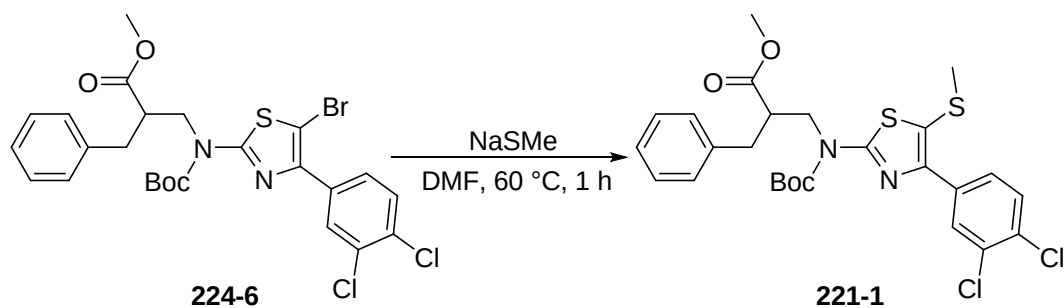
[0478] Una mezcla de **206-1** (200 mg, 0,339 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-168** (30,0 mg, 17% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

5 **Síntesis de 2-bencil-3-((5-bromo-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-2-il)(*ter*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (**224-6**)**



[0479] Una mezcla de **224-s** (1,0 g, 2,00 mmol), (Boc)₂O (458 mg, 2,10 mmol) y DMAP (366 mg, 3,00 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 6/1) para proporcionar **224-6** (700 mg, 58% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

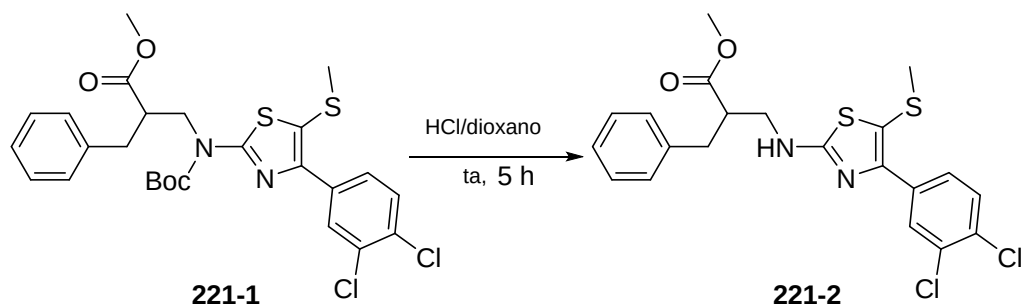
Síntesis de 2-bencil-3-(*ter*-butoxicarbonil(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metiltio)thiazol-2-il)amino)propanoato de metilo (221-1**)**



[0480] Una mezcla de **224-6** (200 mg, 0,333 mmol) y NaSMe (28,0 mg, 0,400 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego

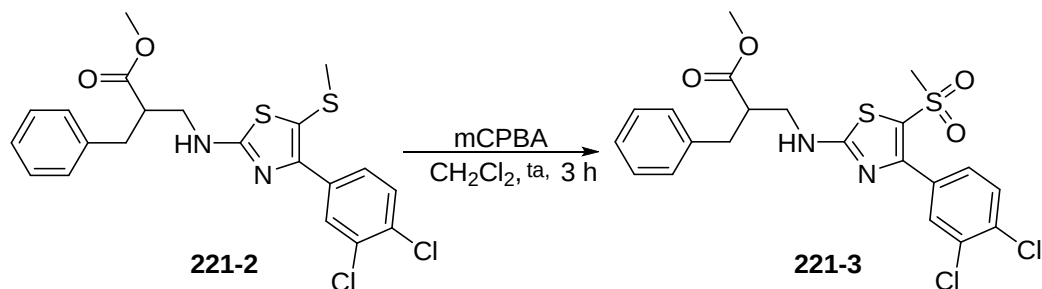
se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **221-1** (100 mg, 53% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

5 **Síntesis de 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metiltio)tiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (221-2)**



[0481] Una mezcla de **221-1** (100 mg, 0,176 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **221-2** (90,0 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

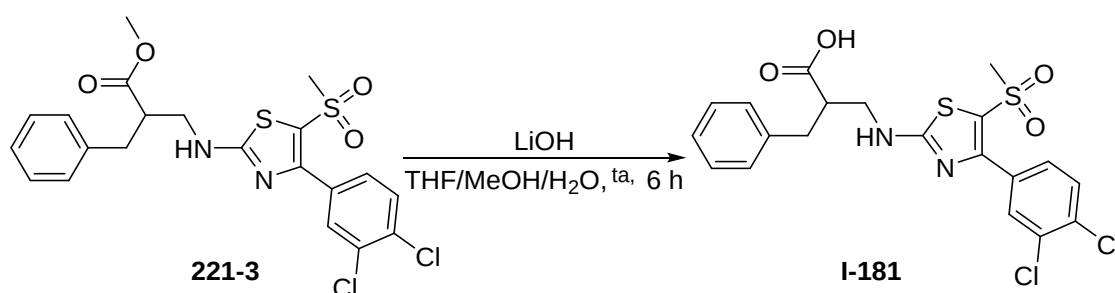
Síntesis de 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metilsulfonil)tiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (221-3)



15 [0482] A una solución de **221-2** (90,0 mg, 0,193 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agregó mCPBA (83,1 mg, 0,481 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH =

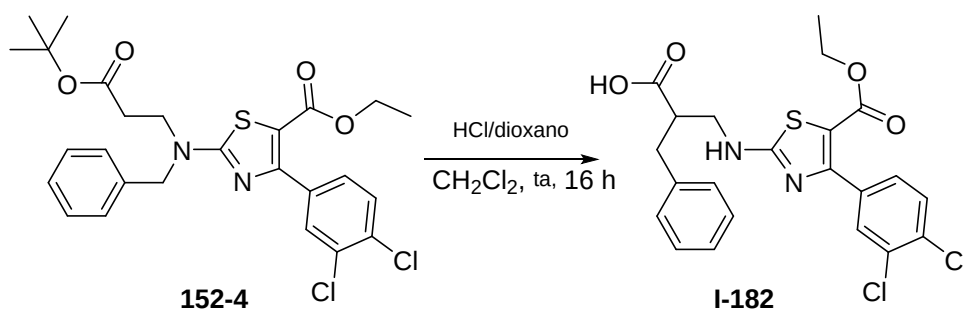
80/1) para proporcionar **221-3** (60,0 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metilsulfonil)tiazol-2-ilamino)propanoico (I-181)



- 5 [0483] A una solución de **221-3** (60,0 mg, 0,120 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y
- 10 el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-181** (7,00 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

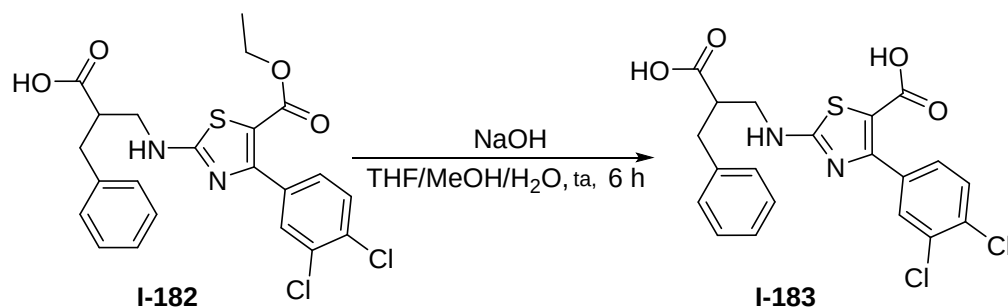
Síntesis de ácido 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino)propanoico (I-182)



- 15 [0484] Una mezcla de **152-4** (250 mg, 0,467 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,0 ml) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para

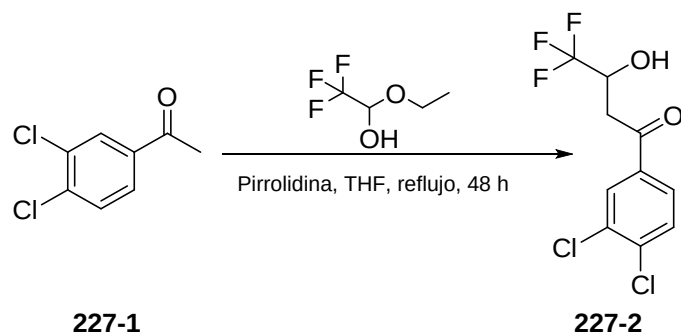
proporcionar **I-182** (125 mg, 56% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-(2-carboxi-3-fenilpropilamino)-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-5-carboxílico (I-183)



- 5 [0485] A una solución de **I-182** (50,0 mg, 0,104 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó NaOH (2,0 M en H₂O, 0,13 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y
- 10 el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar **I-183** (38,0 mg, 81% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

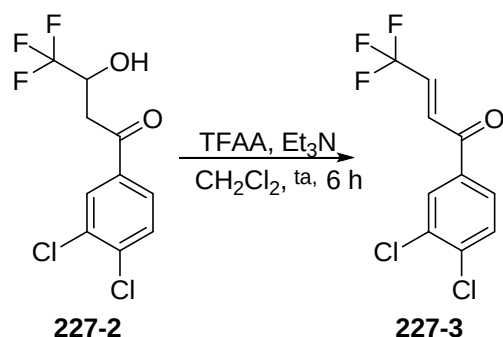
Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-1-ona (227-2)



- 15 [0486] A una mezcla de **227-1** (2,60 g, 13,8 mmol) y pirrolidina (687 mg, 9,66 mmol) en THF (50,0 ml) se agregó 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol (1,99 g, 13,8 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 48 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en

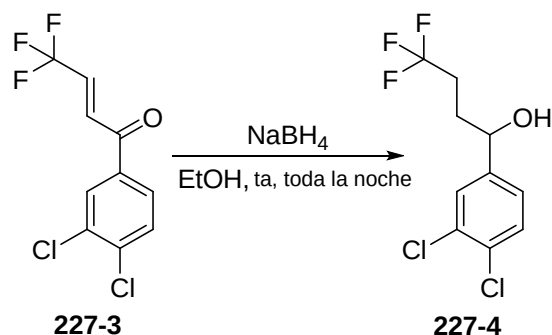
columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1) para proporcionar **227-2** (2,50 g, 63% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona (**227-3**)



- 5 [0487] A una mezcla de **227-2** (2,40 g, 8,36 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agregó TFAA (3,51 g, 16,7 mmol) y Et_3N (2,53 g, 25,1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **227-3** (2,00 g, 63% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

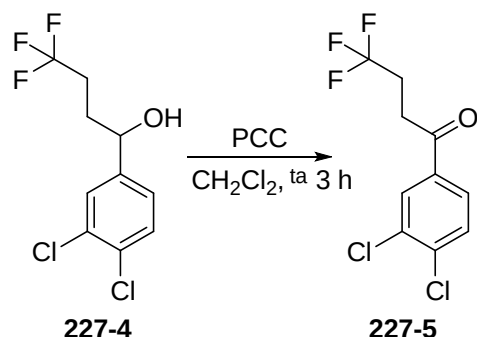
10 Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (**227-4**)



- [0488] Una mezcla de **227-3** (2,00 g, 7,43 mmol) y NaBH_4 (2,82 g, 74,3 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y el residuo se disolvió con EtOAc (100 ml), el cual se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (30,0 ml).
- 15 La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar

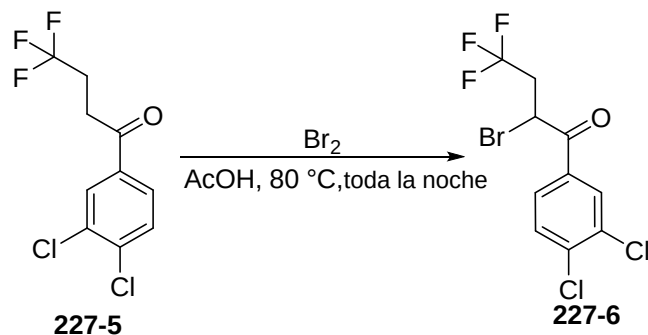
227-4 (2,00 g, 99% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (227-5)



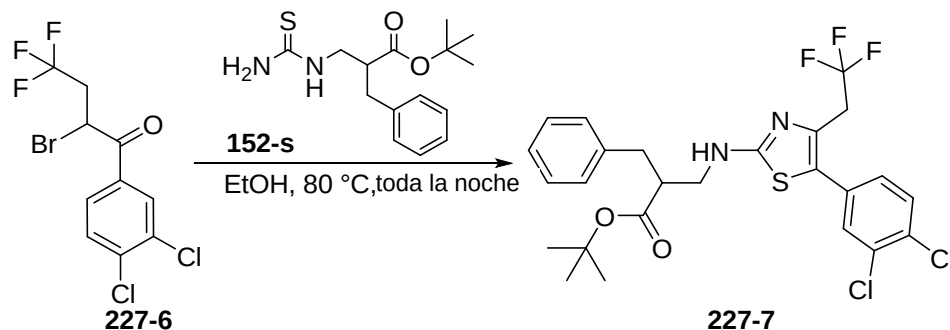
[0489] A una solución de **227-4** (2,00 g, 7,32 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó PCC (2,37 g, 11,0 Mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **227-5** (1,30 g, 65% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (227-6)



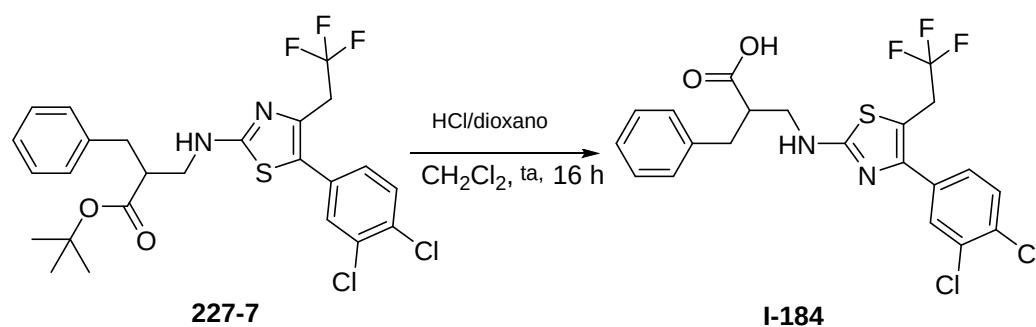
[0490] Una mezcla de **227-5** (1,00 g, 3,69 mmol) y Br_2 (619 mg 3,87 mmol) en AcOH (10,0 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y el residuo se disolvió con EtOAc (150 ml), el cual se lavó con H_2O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **227-6** (720 mg, 56% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bencil-3-(5-(3,4-diclorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-2-ilamino)propanoato de *ter*-butilo (227-7)



[0491] Una mezcla de **227-6** (250 mg, 0,713 mmol) y **152-s** (210 mg, 0,713 mmol) en EtOH (2,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **227-7** (300 mg, 77% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-2-ilamino)propanoico (I-184)



[0492] Una mezcla de **227-7** (300 mg, 0,550 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-184** (55,0 mg, 20% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)thiazol-2-ilamino)propanoato de metilo (228-1)

5

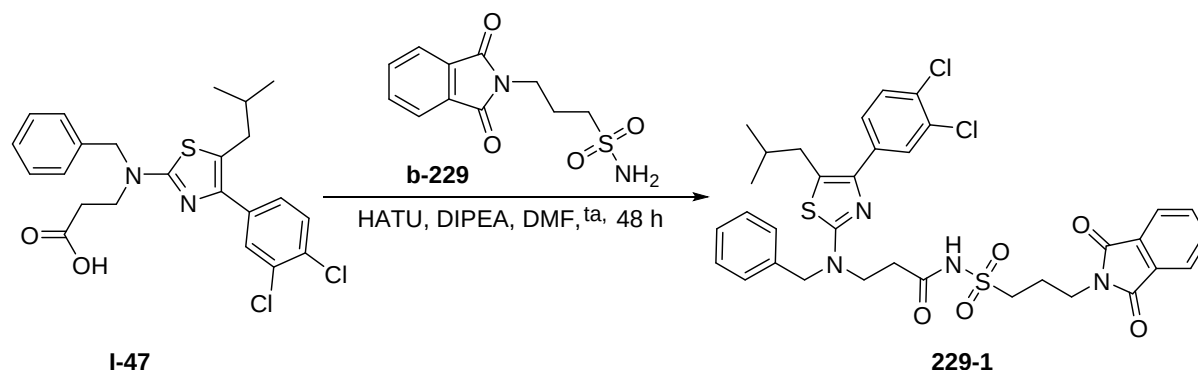
10



15

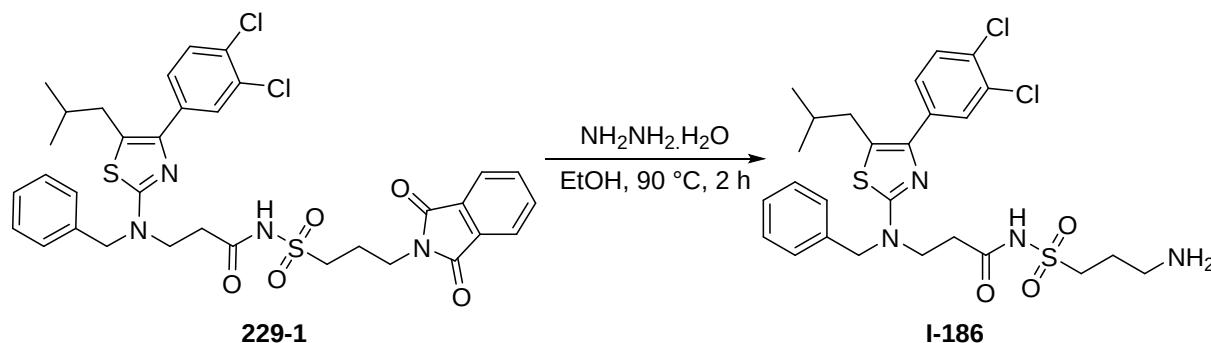
en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-N-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propilsulfonil)propanamida (229-1)



- 5 [0495] Una mezcla de **I-47** (294 mg, 0,634 mmol), **b-229** (170 mg, 0,634 mmol), HATU (482 mg, 1,27 mmol) y DIPEA (245 mg, 1,90 mmol) en DMF (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el
- 10 cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar **229-1** (45,0 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

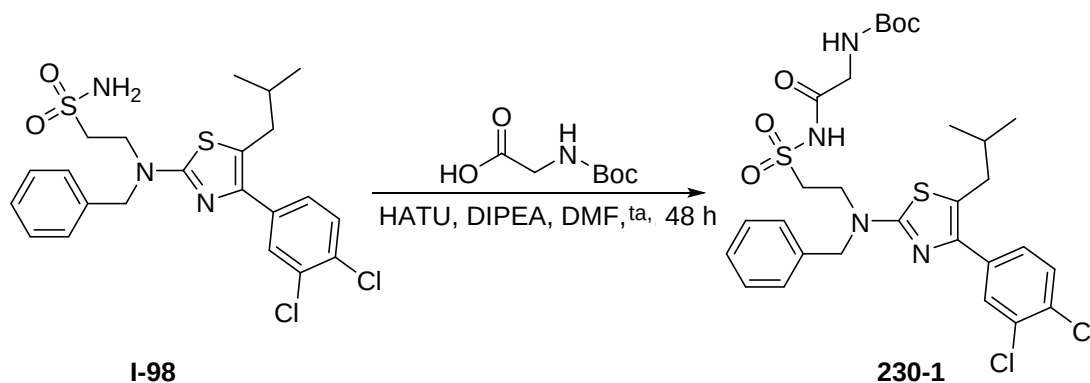
Síntesis de N-(3-aminopropilsulfonil)-3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanamida (I-186)



- 15 [0496] Una mezcla de **229-1** (45,0 mg, 0,063 mmol) e hidrazina hidrato (6,31 mg, 0,126 mmol) en

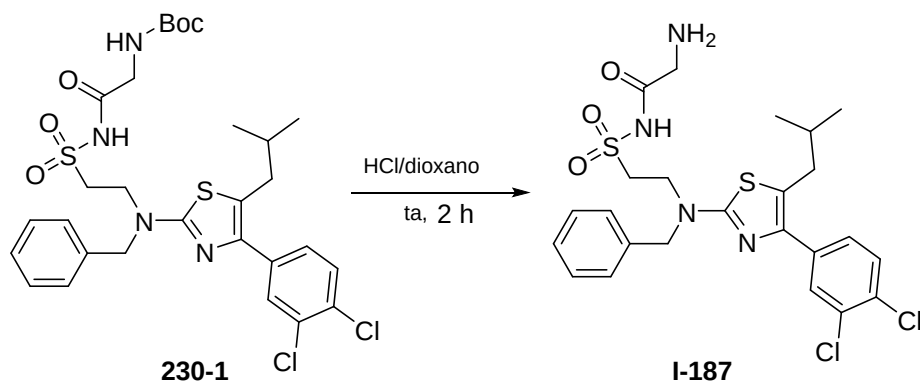
EtOH (2,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-186** (4,0 mg, 11% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il) amino)etilsulfonamido)-2-oxoetilcarbamato de *ter*-butilo (230-1)



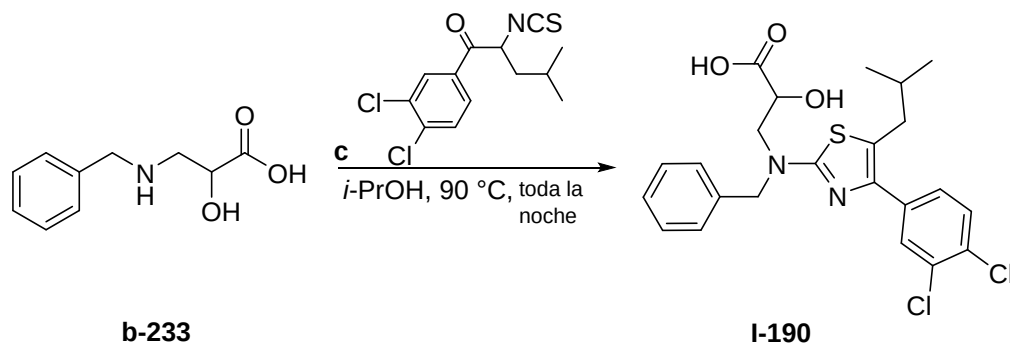
[0497] Una mezcla de **I-98** (200 mg, 0,401 mmol), ácido 2-(*ter*-butoxicarbonilamino)acético (84,3 mg, 0,481 mmol), HATU (305 mg, 0,802 mmol) y DIPEA (155 mg, 1,20 mmol) en DMF (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **230-1** (200 mg, 76% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-amino-N-(2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)etilsulfonil)acetamida (I-187)



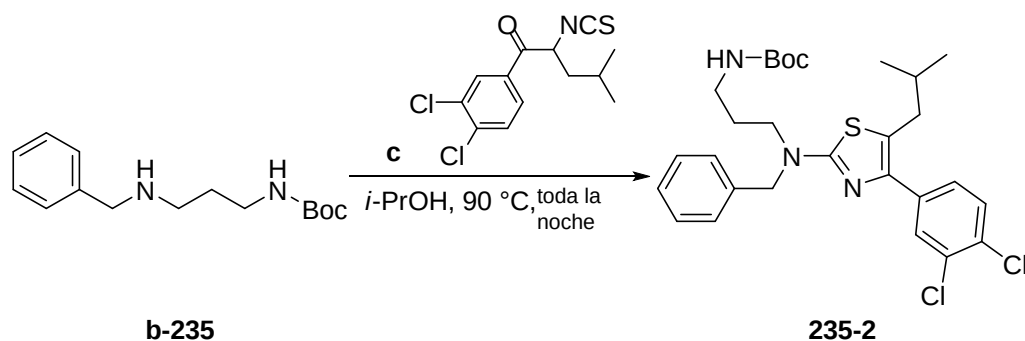
[0498] Una mezcla de **230-1** (200 mg, 0,305 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-187** (100 mg, 59% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-2-hidroxipropanoico (**I-190**)



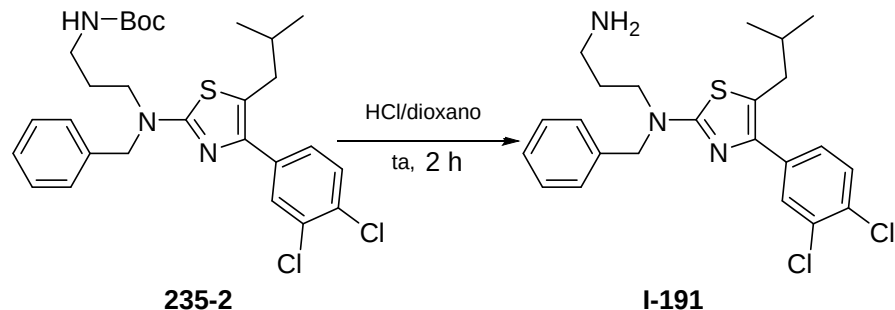
[0499] Una mezcla de **c** (771 mg, 2,56 mmol) y **b-233** (500 mg, 2,56 mmol) en *i*-PrOH (15,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-190** (200 mg, 16% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il) amino)propilcarbamato de *ter*-butilo (**235-2**)



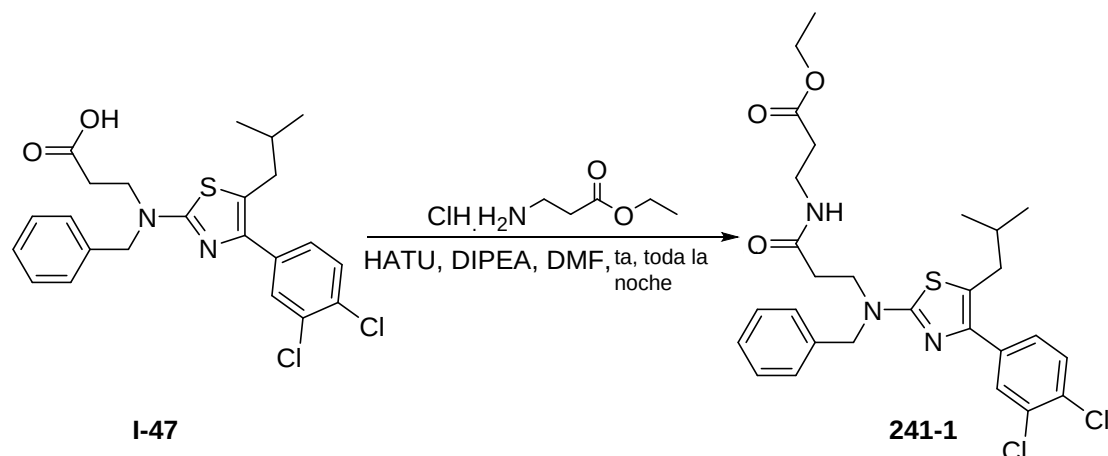
[0500] Una mezcla de **c** (228 mg, 0,757 mmol) y **b-235** (200 mg, 0,757 mmol) en *i*-PrOH (5,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar **235-2** (80,0 mg, 19% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de *N*¹-bencil-*N*¹-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)propano-1,3-diamina (**I-191**)



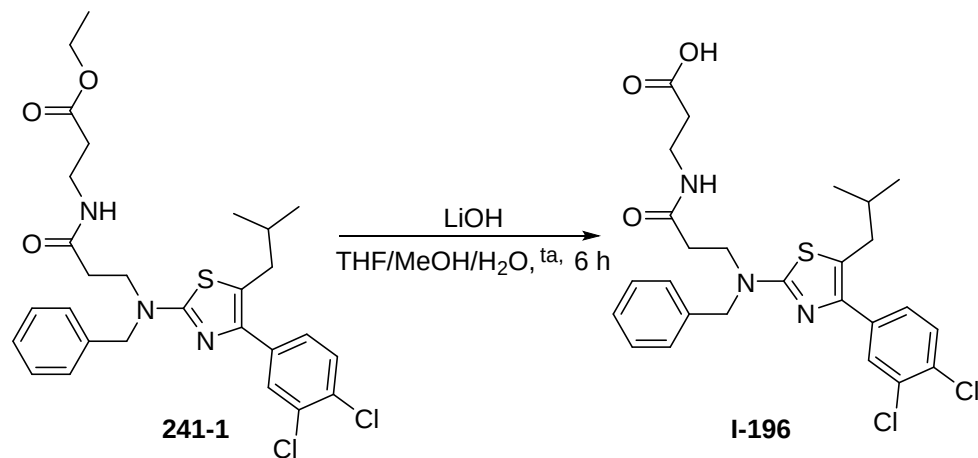
[0501] Una mezcla de **235-2** (80,0 mg, 0,146 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-191** (10,0 mg, 15% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanamido)propanoato de etilo (**241-1**)



[0502] Una mezcla de **I-47** (150 mg, 0,324 mmol), 3-aminopropanoato de etilo clorhidrato (59,8 mg, 0,389 mmol), HATU (246 mg, 0,648 mmol) y DIPEA (125 mg, 0,972 mmol) en DMF (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **241-1** (30,0 mg, 16% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

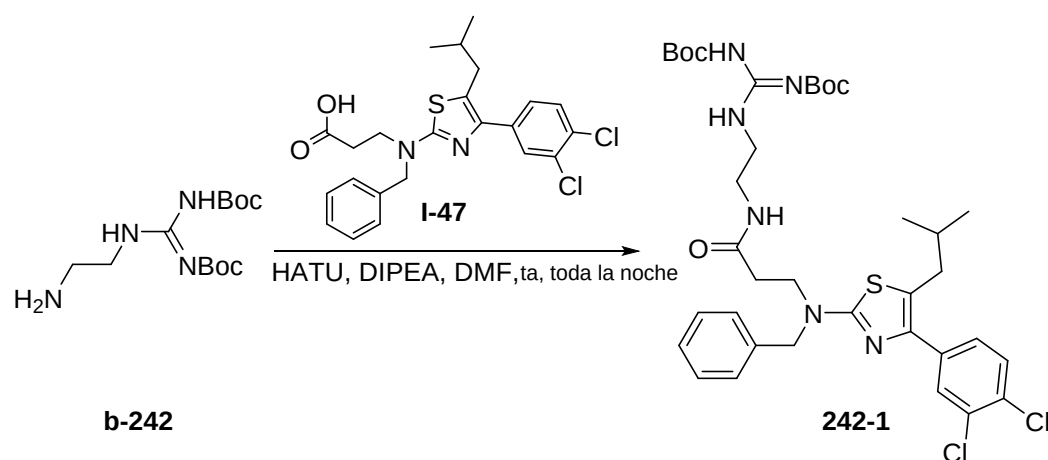
Síntesis de ácido 3-(3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanamido)propanoico (**I-196**)



[0503] A una solución de **241-1** (30,0 mg, 0,0533 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,067 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h.

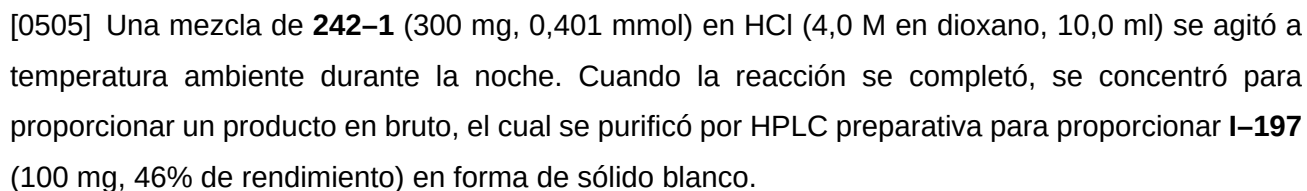
Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-196** (10,0 mg, 35% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

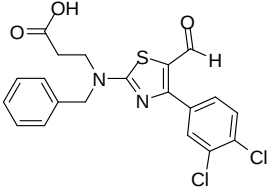
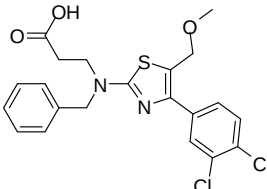
Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-14,14-dimetil-5,12-dioxo-1-fenilo-13-oxa-2,6,9,11-tetraazapentadecan-10-ilidencarbamato de *ter*-butilo (242-1)

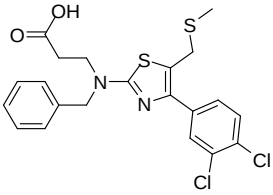
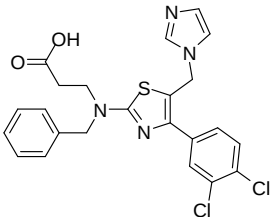
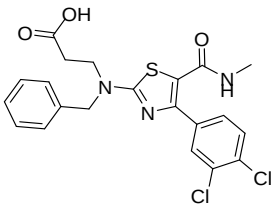
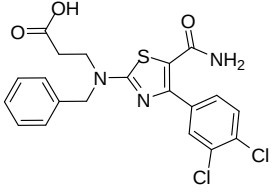
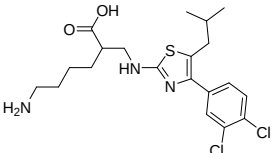


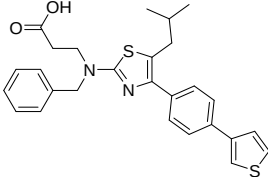
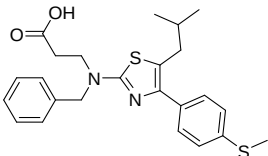
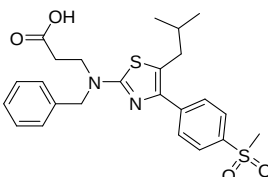
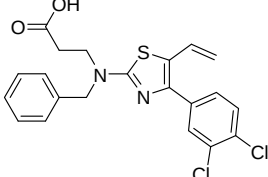
[0504] Una mezcla de **I-47** (230 mg, 0,496 mmol), **b-242** (150 mg, 0,496 mmol), HATU (377 mg, 0,992 mmol) y DIPEA (192 mg, 1,49 mmol) en DMF (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (150 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **241-1** (300 mg, 81% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

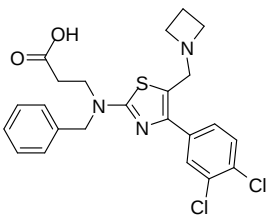
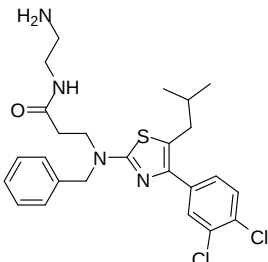
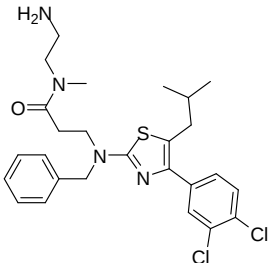
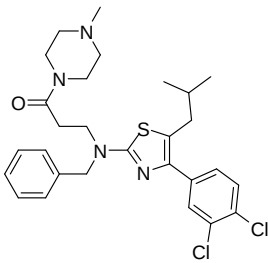
Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-N-(2-guanidinoetil)propanamida (I-197)

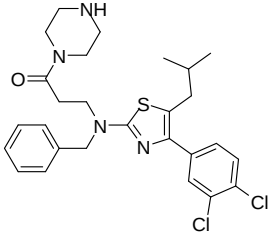
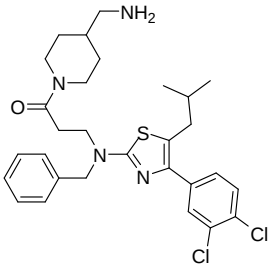
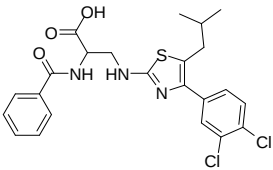


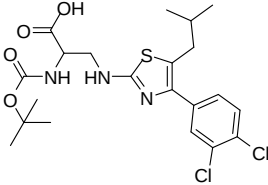
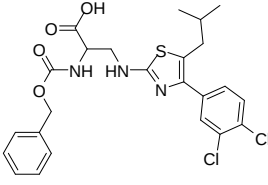
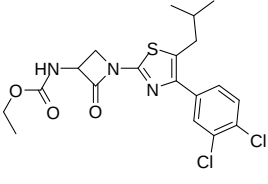
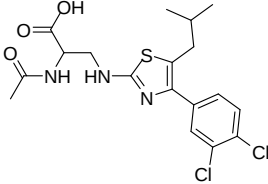
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
119		Método C , La pureza es 97,0%, Rt = 1,806 min; MS Calc.: 434,1; MS Hallada: 435,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,65–2,68 (2H, m), 3,77–3,85 (2H, m), 4,78–4,86 (2H, m), 7,28–7,38 (5H, m), 7,73–7,77 (2H, m), 8,00 (1H, s), 9,62 (1H, s), 12,44 (1H, brs).
120		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 1,905 min; MS Calc.: 450,1; MS Hallada: 451,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,53 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,28 (3H, s), 3,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,41 (2H, s), 4,69 (2H, s), 7,23–7,35 (5H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz).

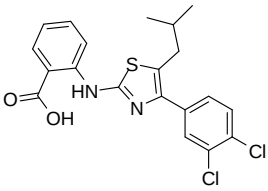
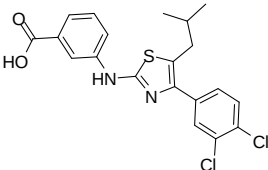
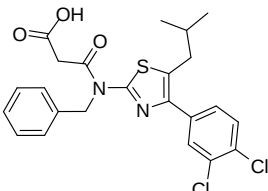
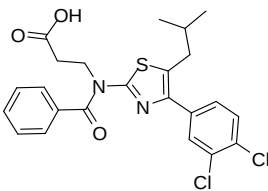
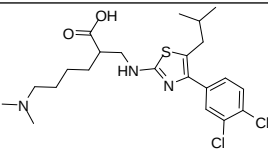
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
121		Método B , La pureza es 97,4%, Rt = 2,138 min; MS Calc.: 466,1; MS Hallada: 467,0 [M + H] ⁺ .	δ: 2,05 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,66 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,89 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,27–7,36 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,38 (1H, brs).
122		Método C , La pureza es 99,3%, Rt = 1,748 min; MS Calc.: 486,1; MS Hallada: 419,2 [M – C ₃ H ₃ N ₂] ⁺ .	δ: 2,56 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,62 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,65 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,25–7,35 (5H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,66–7,70 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz).
123		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,110 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 477,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,54 (3H, t, J = 4,8 Hz), 2,60 (3H, t, J = 4,4 Hz), 3,30–3,32 (2H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,67 (2H, s), 7,27–7,29 (3H, m), 7,33–7,37 (2H, m), 7,57–7,64 (2H, m), 7,83–7,90 (2H, m), 8,51 (1H, s).
124		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,624 min; MS Calc.: 505,1; MS Hallada: 506,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,42–2,45 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,64 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,25–7,30 (5H, m), 7,44 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,18–8,21 (1H, m), 8,72 (1H, s).
125		Método C , La pureza es 98,1%, Rt = 1,860 min; MS Calc.: 443,1; MS Hallada: 444,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,33–1,45 (6H, m), 1,70–1,74 (1H, m), 2,27 (1H, s), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,65–2,87 (2H, m), 3,13–3,16 (2H, m), 3,23–3,25 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,55 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69

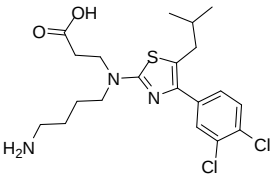
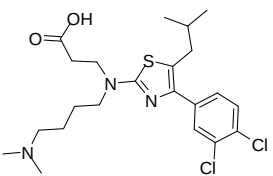
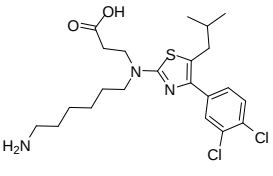
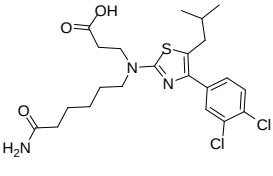
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			(1H, d, J = 2,0 Hz).
126		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,087 min; MS Calc.: 476,2; MS Hallada: 477,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 3,4 Hz), 1,73–1,80 (1H, m), 2,44 (2H, brs), 2,62 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,67 (2H, s), 7,24–7,34 (5H, m), 7,54–7,56 (3H, m), 7,61–7,63 (1H, m), 7,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,86 (1H, s).
127		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,034 min; MS Calc.: 440,1; MS Hallada: 441,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,67–1,76 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,57–2,62 (4H, m), 3,62 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,63 (2H, s), 7,23–7,35 (7H, m), 7,46 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 12,33 (1H, brs).
128		Método C , La pureza es 99,9%, Rt = 1,771 min; MS Calc.: 472,2; MS Hallada: 473,4 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,65 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,21 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz).
129		Método C , La pureza es 81,2%, Rt = 2,008 min; MS Calc.: 432,1; MS Hallada: 433,3 [M + H] ⁺ .	δ: 2,56–2,67 (2H, m), 3,68 (2H, dd, J = 14,4, 6,8 Hz), 4,74 (2H, brs), 5,09–5,23 (1H, m), 7,28–7,39 (5H, m), 7,52 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,69–7,74 (2H, m).

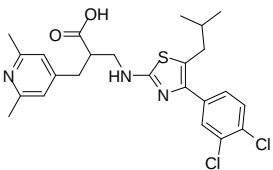
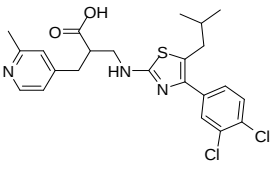
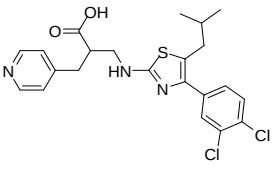
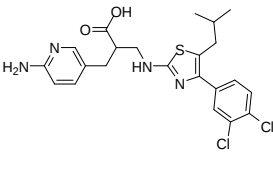
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
130		Método C , La pureza es 97,8%, Rt = 1,885 min; MS Calc.: 475,1; MS Hallada: 419,2 [M - C ₃ H ₆ N] ⁺ .	δ: 1,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,14 (4H, t, J = 7,2 Hz), 3,63–3,67 (4H, m), 4,68 (2H, s), 7,28–7,37 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz).
131		Método B , La pureza es 93,8%, Rt = 1,926 min; MS Calc.: 504,2; MS Hallada: 505,1 [M + H] ⁺ .	d ₄ -MeOD; δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,77–1,81 (1H, m), 2,59–2,62 (4H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,67 (2H, s), 7,26–7,35 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,47–7,69 (1H, m), 7,70 (1H, s).
132		Método B , La pureza es 98,6%, Rt = 2,003 min; MS Calc.: 518,2; MS Hallada: 519,2 [M + H] ⁺ .	d ₄ -MeOD; δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,77–1,81 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,72–2,80 (4H, m), 2,88 (1H, s), 3,01 (2H, s), 3,37–3,43 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,68 (2H, brs), 7,27–7,34 (5H, m), 7,47 (1H, dd, J = 3,6, 1,6 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,69 (1H, s).
133		La pureza es 100%, Rt = 1,956 min; MS Calc.: 544,1; MS Hallada: 545,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,69–1,74 (1H, m), 1,69 (3H, m), 2,17–2,21 (4H, m), 2,60 (2H, dd, J = 7,2 Hz), 2,64–2,69 (2H, q, J = 5,2 Hz), 3,38 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,62 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,64 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1

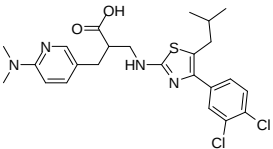
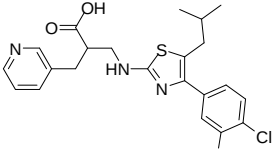
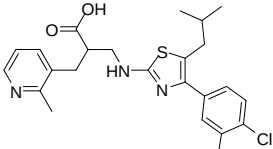
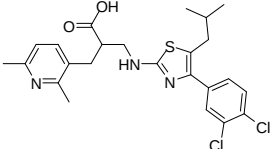
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			H, d, J = 2,0 Hz).
134		Método B , La pureza es 99,2%, Rt = 1,920 min; MS Calc.: 530,1; MS Hallada: 531,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,69–1,76 (1H, m), 2,54–2,61 (6H, m), 2,64–2,68 (2H, m), 3,30 (4H, s), 3,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,64 (2H, s), 7,23–7,35 (5H, m), 7,50 (1H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz).
135		Método B , La pureza es 98,8%, Rt = 1,881 min; MS Calc.: 558,2; MS Hallada: 559,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 0,90–1,01 (2H, m), 1,65–1,75 (4H, m), 2,57–2,61 (4H, m), 2,64–2,70 (2H, m), 2,90 (1H, t, J = 12,8 Hz), 3,60–3,62 (2H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,65 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, brs).
136		Método B , La pureza es 93,1%, Rt = 1,972 min; MS Calc.: 491,1; MS Hallada: 492,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,84 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,73 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,65–3,72 (1H, m), 3,81–3,84 (1H, m), 4,62–4,67 (1H, m), 7,29 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,45–7,51 (2H, m), 7,64–7,66 (1H, m), 7,73 (3H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 7,80 (1H, brs), 8,85 (1H, d, J = 7,2 Hz).

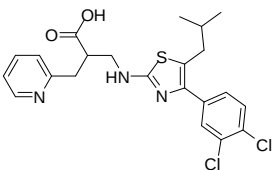
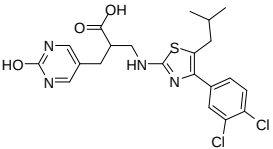
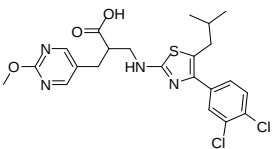
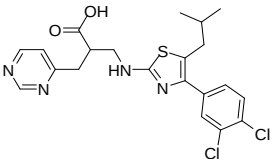
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
137		Método C , La pureza es 99,8%, Rt = 2,049 min; MS Calc.: 487,1; MS Hallada: 488,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, dd, J = 6,4, 2,4 Hz), 1,33 (9H, s), 1,68–1,76 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,53–3,59 (3H, m), 4,09–4,12 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz).
138		Método C , La pureza es 98,8%, Rt = 2,067 min; MS Calc.: 521,1; MS Hallada: 522,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,76 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,51–3,61 (3H, m), 4,13–4,15 (1H, m), 5,02 (2H, s), 7,26–7,37 (5H, m), 7,44–7,51 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, brs), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz).
139		Método C , La pureza es 92,6%, Rt = 2,354 min; MS Calc.: 441,1; MS Hallada: 442,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,81 (6H, dd, J = 14,8, 6,8 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,64–1,71 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 14,8, 13,6 Hz), 3,63–3,69 (1H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,32–4,40 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz).
140		Método C , La pureza es 98,3%, Rt = 1,821 min; MS Calc.: 429,1; MS Hallada: 430,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87–0,89 (6H, m), 1,71–1,83 (1H, m), 1,83 (3H, s), 2,60 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,50–3,54 (3H, m), 4,23–4,28 (1H, m), 7,49–7,56 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,2 Hz).

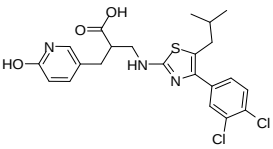
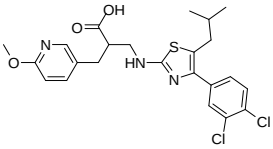
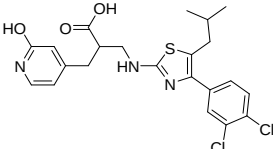
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
141		Método C , La pureza es 98,7%, Rt = 2,104 min; MS Calc.: 420,0; MS Hallada: 421,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,76–1,83 (1H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 13,99 (1H, brs).
142		Método C , La pureza es 97,4%, Rt = 2,138 min; MS Calc.: 466,1; MS Hallada: 467,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,76–1,83 (1H, m), 2,70 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,47–7,50 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,81–7,84 (2H, m), 8,28 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,90 (1H, brs).
143		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,287 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 477,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 10,4 Hz), 1,82–1,97 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,63 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,22–7,35 (5H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (2H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz), 13,02 (1H, brs).
144		Método C , La pureza es 96,5%, Rt = 1,953 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 477,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,91 (1H, m), 2,74–2,81 (4H, m), 4,22 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,53–7,63 (5H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 12,34 (1H, brs).
145		Método C , La pureza es 99,0%, Rt = 1,931 min; MS Calc.: 471,2; MS Hallada: 472,3 [M	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,26–1,39 (4H, m), 1,46–1,51 (2H, m), 1,72–1,76 (1H, m), 2,08 (6H, s), 2,14–2,17 (2H, m), 2,54–2,60 (3H, m), 3,25–3,29 (1H, m),

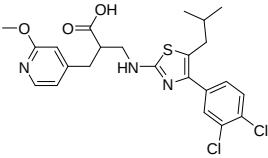
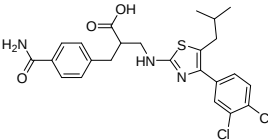
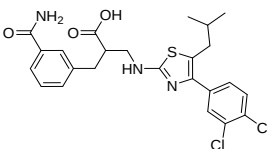
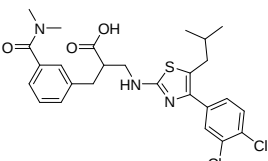
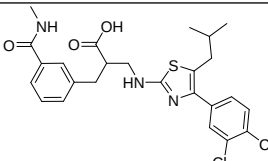
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
		+ H] ⁺ .	3,33–3,38 (1H, m), 7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).
146		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,734 min; MS Calc.: 443,1; MS Hallada: 444,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,48–1,53 (2H, m), 1,67–1,76 (3H, m), 2,34 (2H, s), 2,58–2,60 (2H, m), 2,74–2,76 (2H, m), 3,34–3,39 (2H, m), 3,56–3,58 (2H, m), 7,48 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,69 (1H, s), 8,41 (2H, brs).
147		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,945 min; MS Calc.: 471,2; MS Hallada: 472,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, dd, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Hz), 1,34–1,38 (2H, m), 1,54–1,58 (2H, m), 1,73–1,75 (1H, m), 1,95–1,98 (1H, m), 2,09 (6H, s), 2,19 (3H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,58 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,37–3,42 (4H, m), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
148		Método C , La pureza es 99,0%, Rt = 1,993 min; MS Calc.: 471,1; MS Hallada: 472,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,30–1,34 (4H, m), 1,56–1,58 (4H, m), 1,72–1,79 (1H, m), 2,54–2,76 (6H, m), 3,58–3,68 (4H, m), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72 (1H, s), 8,12 (1H, brs).
149		Método C , La pureza es 95,5%, Rt = 1,828 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,4 [M	δ: 0,87 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,19–1,27 (2H, m), 1,45–1,58 (4H, m), 1,71–1,76 (1H, m), 2,02 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,21 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 2,57–2,75 (4H, m), 3,48 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,14 (1H, t, <i>J</i> =

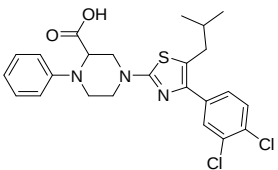
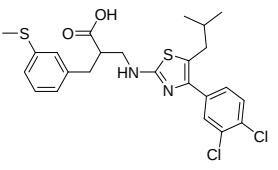
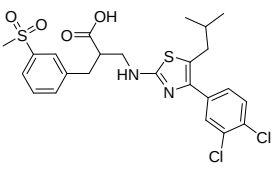
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
		+ H] ⁺ .	6,8 Hz), 6,64 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,6 Hz).
150		Método C , La pureza es 98,0%, Rt = 1,894 min; MS Calc.: 491,1; MS Hallada: 492,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,68–1,78 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,42–2,55 (2H, m), 2,57–2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,86–2,91 (1H, m), 3,09–3,19 (2H, m), 6,85 (2H, s), 7,45–7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,6 Hz).
151		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,995 min; MS Calc.: 477,1; MS Hallada: 478,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,68–1,73 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,56–2,65 (4H, m), 2,84–2,88 (1H, m), 3,18–3,23 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,05 (1H, s), 7,60 (2H, q, J = 2,0 Hz), 7,61–7,68 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 5,2 Hz).
152		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,94 min; MS Calc.: 464,4; MS Hallada: 465,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,74 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,69–2,92 (3H, m), 3,20–3,30 (2H, m), 7,22 (2H, J = 6,0 Hz), 7,44–7,46 (2H, m), 7,61–7,68 (3H, m), 8,38 (2H, J = 2,0 Hz).
153		Método C , La pureza es 96,2%, Rt = 1,932 min; MS Calc.: 478,1; MS Hallada: 479,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,70–1,79 (1H, m), 2,44–2,47 (2H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,70–2,75 (1H, m), 3,08–3,16 (2H, m), 5,60 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63–7,70

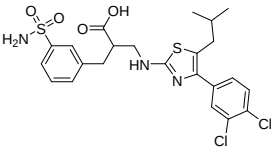
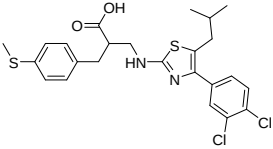
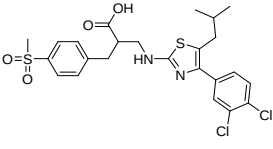
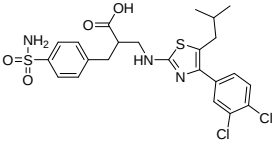
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			(4H, m).
154		Método C , La pureza es 97,2%, Rt = 1,973 min; MS Calc.: 506,1; MS Hallada: 507,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,66–1,76 (1H, m), 2,47–2,53 (2H, m), 2,55–2,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,71–2,77 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,09–3,19 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60–7,67 (3H, m), 7,86–7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz).
155		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,977 min; MS Calc.: 464,4; MS Hallada: 465,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 1,68–1,75 (1H, m), 1,97–2,02 (1H, m), 2,58–2,67 (2H, m), 2,90–3,16 (4H, m), 7,18–7,20 (2H, m), 7,22–7,25 (1H, m), 7,46–7,49 (1H, m), 7,62–7,68 (4H, m), 8,33–8,39 (2H, m).
156		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 1,847 min; MS Calc.: 477,1; MS Hallada: 478,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,70–1,73 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,57 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,73–2,87 (3H, m), 3,36 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 4,8, 4,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,50–7,52 (1H, m), 7,62–7,76 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz).
157		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 2,069 min; MS Calc.: 491,1; MS Hallada: 492,2 [M	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,70–1,76 (1H, m), 2,36 (6H, d, J = 16,8 Hz), 2,58 (2H, d, J = 4,2 Hz), 2,66–2,69 (1H, m), 2,76–2,87 (2H, m), 3,24–3,28 (2H, m), 6,91–6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39–7,41 (1H,

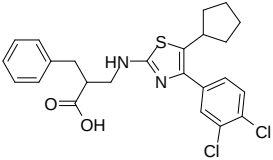
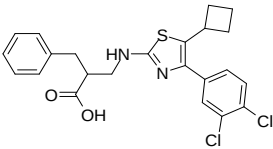
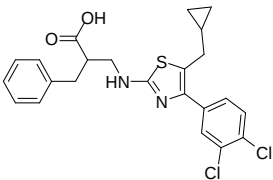
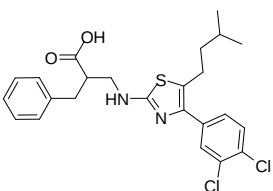
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
		+ H] ⁺ .	d, J = 7,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).
158		Método C , La pureza es 97,3%, Rt = 1,841min; MS Calc.: 463,1; MS Hallada: 464,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,74 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,85–2,88 (1H, m), 3,03–3,08 (2H, m), 3,29–3,30 (2H, m), 7,16–7,19 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,50–7,52 (1H, m), 7,62–7,76 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz).
159		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 1,761 min; MS Calc.: 480,1; MS Hallada: 481,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,69–1,77 (1H, m), 2,52–2,60 (4H, m), 3,19–3,33 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63–7,70 (3H, m), 8,07 (1H, s).
160		Método C , La pureza es 99,7%, Rt = 1,896 min; MS Calc.: 494,1; MS Hallada: 495,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,66–1,75 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,67–2,80 (3H, m), 3,20–3,33 (2H, m), 3,83 (3H, s), 7,46 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60–7,67 (3H, m), 8,40 (2H, s).
161		Método C , La pureza es 98,0%, Rt = 1,906 min; MS Calc.: 464,1; MS Hallada: 465,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,67–1,74 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,71–2,83 (2H, m), 3,04–3,07 (1H, m), 3,20–3,31 (2H, m), 7,38–7,45 (2H, m), 7,60–7,66 (3H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,2 Hz),

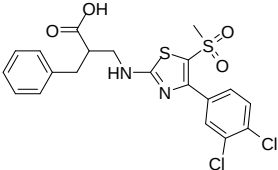
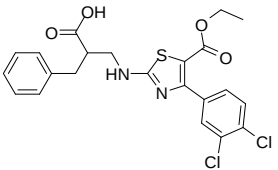
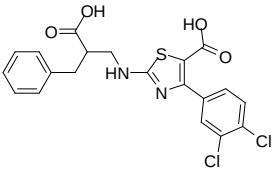
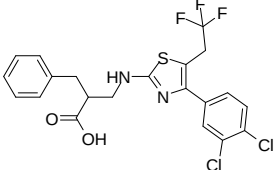
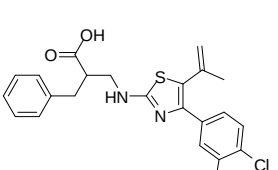
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			8,99 (1H, d, J = 1,2 Hz).
162		Método C , La pureza es 99,5%, Rt = 1,839 min; MS Calc.: 479,1; MS Hallada: 480,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,66–1,77 (1H, m), 2,45–2,51 (2H, m), 2,55–2,60 (3H, m), 2,63–2,70 (1H, m), 3,20–3,33 (2H, m), 6,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).
163		Método C , La pureza es 99,3%, Rt = 1,969 min; MS Calc.: 493,1; MS Hallada: 494,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,88 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,70–2,75 (1H, m), 2,78–2,82 (2H, m), 3,24–3,33 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,0 Hz).
164		Método C , La pureza es 96,3%, Rt = 1,765 min; MS Calc.: 479,1; MS Hallada: 480,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,66–1,75 (1H, m), 2,47–2,52 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,67–2,73 (2H, m), 3,20–3,31 (2H, m), 6,04 (1H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 6,11 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,61–7,67 (3H, m).

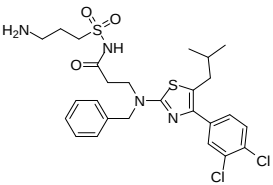
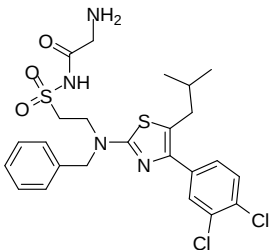
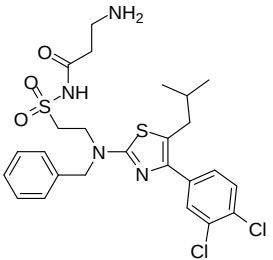
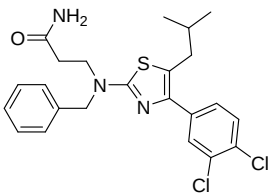
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
165		Método C , La pureza es 99,1%, Rt = 1,945 min; MS Calc.: 493,1; MS Hallada: 494,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,78 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,66–2,71 (1H, m), 2,74–2,81 (1H, m), 2,84–2,89 (1H, m), 3,21–3,33 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,64 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,62–7,69 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 5,2 Hz).
166		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,953 min; MS Calc.: 505,1; MS Hallada: 506,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,70–1,74 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,77–2,93 (3H, m), 3,25–3,38 (2H, m), 5,60 (2H, s), 7,25 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 7,62–7,87 (5H, m), 8,39 (1H, s).
167		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,793 min; MS Calc.: 506,4; MS Hallada: 507,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,75 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,80–2,83 (4H, m), 3,25–3,50 (2H, m), 7,31–7,46 (4H, m), 7,61–7,95 (6H, m).
168		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,865 min; MS Calc.: 534,5; MS Hallada: 535,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,75 (1H, m), 2,50 (2H, d, J = 3,2 Hz), 2,82–2,92 (8H, m), 3,25–3,50 (2H, m), 7,18–7,20 (2H, m), 7,27–7,31 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,62–7,68 (3H, m).
169		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,837 min; MS Calc.: 520,5; MS Hallada: 521,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,67–1,75 (1H, m), 2,49 (2H, d, J = 3,2 Hz), 2,73 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,80–2,99 (8H, m), 3,38–3,42 (2H, m), 7,18–7,20 (2H, m),

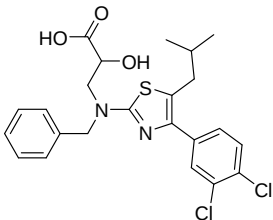
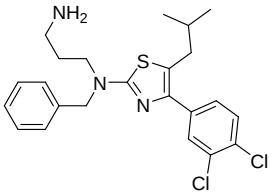
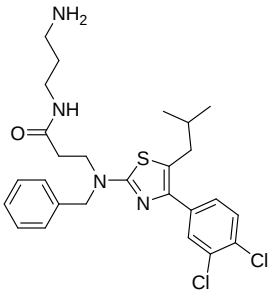
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
		+ H] ⁺ .	7,32–7,33 (2H, m), 7,34–7,43 (1H, m), 7,61–7,67 (5H, m), 8,36–8,37 (1H, m).
170		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,205 min; MS Calc.: 489,1; MS Hallada: 490,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (6H, t, $J = 6,2$ Hz), 1,73–1,81 (1H, m), 2,63–2,68 (2H, m), 3,08–3,14 (1H, m), 3,24–3,28 (2H, m), 3,52–3,70 (2H, m), 3,93 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
171		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,117 min; MS Calc.: 508,1; MS Hallada: 509,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,69–1,74 (1H, m), 2,37 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,70 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 2,72–2,74 (1H, m), 2,84–2,88 (2H, m), 3,27–3,30 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,18 (1H, t, $J = 8,0, 7,6$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz), 7,62–7,68 (4H, m).
172		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,880 min; MS Calc.: 540,1; MS Hallada: 541,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,69–1,76 (1H, m), 2,58 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,94–3,02 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,37–3,46 (2H, m), 7,45–7,76 (8H, m), 12,49 (1H, brs).

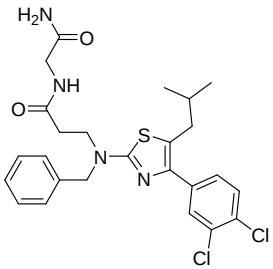
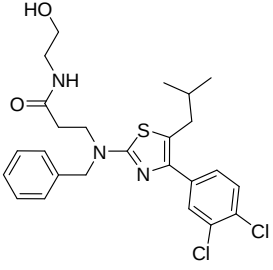
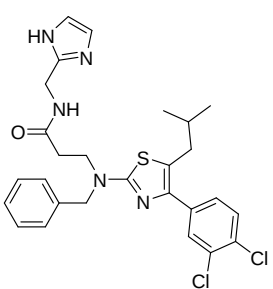
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
173		Método B , La pureza es 97,0%, Rt = 1,835 min; MS Calc.: 541,1; MS Hallada: 542,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68–1,78 (1H, m), 2,31–2,38 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,65–2,70 (1H, m), 3,01–3,06 (1H, m), 3,14 (2H, s), 7,26 (2H, s), 7,38–7,49 (3H, m), 7,60–7,64 (2H, m), 7,68–7,69 (2H, m), 7,75 (1H, s).
174		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,221min; MS Calc.: 508,1; MS Hallada: 509,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,69–1,78 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,72–2,74 (1H, m), 2,82–2,89 (2H, m), 3,27–3,33 (2H, m), 7,16 (4H, s), 7,18 (1H, t, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 6,0, 2,0 Hz), 7,64–7,71 (3H, m).
175		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 2,026min; MS Calc.: 540,1; MS Hallada: 541,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,70–1,77 (1H, m), 2,48–2,49 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,71–2,76 (1H, m), 3,03–3,06 (1H, m), 3,08–3,17 (5H, m), 7,46–7,50 (3H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz).
176		Método B , La pureza es 94,6%, Rt = 1,817 min; MS Calc.: 541,1; MS Hallada: 542,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 0,92 (1H, t, J = 7,2 Hz), 1,68–1,77 (1H, m), 1,96–2,02 (1H, m), 2,39–2,44 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,70–2,77 (1H, m), 2,76–3,02 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63–7,71 (5H, m).

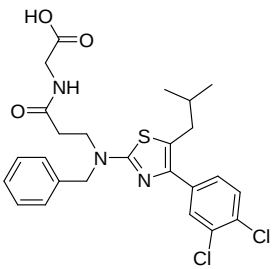
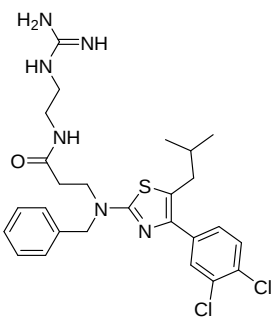
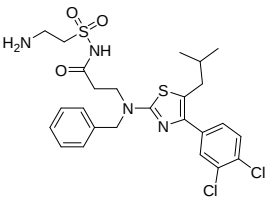
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
177		Método C , La pureza es 98,9%, Rt = 2,091 min; MS Calc.: 474,1; MS Hallada: 475,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,45 (2H, brs), 1,60 (2H, brs), 1,71 (2H, brs), 2,04 (2H, brs), 2,83 (2H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 3,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,34–3,40 (2H, m), 7,20–7,30 (5H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,65–7,71 (3H, m), 12,32 (1H, s).
178		Método C , La pureza es 99,7%, Rt = 2,047 min; MS Calc.: 460,2; MS Hallada: 461,3 [M + H] ⁺ .	δ: 1,75–1,77 (1H, m), 1,86–1,99 (3H, m), 2,31–2,35 (2H, m), 2,72–2,74 (1H, m), 2,87–2,89 (2H, m), 3,25–3,28 (2H, m), 3,66–3,70 (1H, m), 7,16–7,27 (5H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (2H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 7,75 (1H, brs).
179		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 2,011 min; MS Calc.: 460,1; MS Hallada: 461,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,16 (2H, dd, J = 10,0, 5,2 Hz), 0,46–0,50 (2H, m), 0,92 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,62–2,69 (4H, m), 2,91 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,21–3,24 (2H, m), 7,12–7,25 (5H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).
180		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,132 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 477,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,40–1,46 (2H, m), 1,53–1,60 (1H, m), 2,69–2,78 (3H, m), 2,86–2,91 (2H, m), 3,24–3,38 (2H, m), 7,16–7,28 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64–7,71 (3H, m).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
181		Método C , La pureza es 99,1%, Rt = 1,721 min; MS Calc.: 484,0; MS Hallada: 485,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,64–2,66 (2H, m), 2,94–2,96 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,27–3,29 (2H, m), 7,15–7,24 (5H, m), 7,65–7,71 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz).
182		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,096 min; MS Calc.: 477,1; MS Hallada: 478,8 [M + H] ⁺ .	δ: 1,15 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,75–2,98 (3H, m), 3,41–3,45 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,16–7,28 (5H, m), 7,61–7,66 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,64 (1H, m), 12,43 (1H, brs).
183		Método B , La pureza es 95,7%, Rt = 1,831 min; MS Calc.: 450,1; MS Hallada: 451,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,48–3,00 (3H, m), 3,37–3,48 (2H, m), 7,16–7,28 (5H, m), 7,61–7,67 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,53 (1H, m), 12,44–12,50 (2H, brs).
184		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,933 min; MS Calc.: 488,0; MS Hallada: 489,2 [M + H] ⁺ .	δ: 2,77–2,98 (3H, m), 3,38–3,39 (2H, m), 3,80 (2H, q, J = 10,4 Hz), 7,18–7,30 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 5,6, 2,0 Hz), 7,99 (1H, brs).
185		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 1,990 min; MS Calc.: 446,1; MS Hallada: 447,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,87 (3H, s), 2,76–2,99 (3H, m), 3,36–3,43 (2H, m), 5,05 (1H, s), 5,15 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,18–7,30 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
186		Método C , La pureza es 99,0%, Rt = 2,255 min; MS Calc.: 583,0; MS Hallada: 584,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,74–1,78 (3H, m), 2,25–2,31 (2H, m), 2,56–2,65 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,50–3,53 (2H, m), 4,69 (2H, s), 7,24–7,34 (5H, m), 7,49–7,52 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, s).
187		Método C , La pureza es 90,8%, Rt = 2,286 min; MS Calc.: 554,1; MS Hallada: 555,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,22 (2H, s), 3,35–3,37 (2H, m), 3,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,66 (2H, s), 7,27–7,37 (5H, m), 7,51–7,58 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz).
188		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,300 min; MS Calc.: 568,1; MS Hallada: 569,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,62 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,31–3,35 (2H, m), 3,62–3,66 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,25–7,37 (5H, m), 7,51–7,56 (4H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz).
189		Método C , La pureza es 98,0%, Rt = 2,704 min; MS Calc.: 461,1; MS Hallada: 462,2 [M + H] ⁺ .	d ₄ -MeOD; δ: 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,80–1,84 (1H, m), 2,62–2,65 (4H, m), 3,79 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,72 (2H, s), 7,29–7,36 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz).

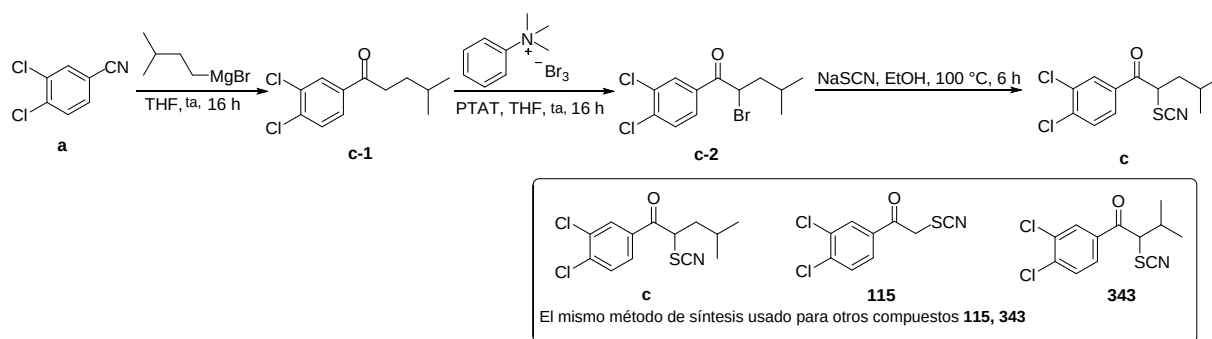
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
190		Método B , La pureza es 99,3%, Rt = 2,157 min; MS Calc.: 478,4; MS Hallada: 479,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,88 (6H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 1,73–1,76 (1H, m), 2,61–2,67 (2H, m), 3,51 (1H, dd, J = 14,4, 8,4 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 14,4, 4,0 Hz), 4,45 (1H, q, J = 4,0 Hz), 4,75 (2H, s), 7,27–7,37 (5H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,68 (1H, brs).
191		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,098 min; MS Calc.: 447,1; MS Hallada: 448,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 1,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,63 (2H, s), 7,24–7,36 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41 (1H, s).
192		Método B , La pureza es 100%, Rt = 1,697 min; MS Calc.: 518,1; MS Hallada: 519,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 1,21–1,23 (2H, m), 1,46 (2H, dd, J = 13,6, 6,8 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,60 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 8,4, 6,8 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,62 (2H, s), 7,26–7,35 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,95–7,96 (1H, m).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
193		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,549 min; MS Calc.: 518,1; MS Hallada: 519,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,60–3,65 (2H, m), 4,64 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,23–7,35 (6H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, t, J = 6,0 Hz).
194		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,564 min; MS Calc.: 450,0; MS Hallada: 449,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,79 (1H, m), 2,50–2,51 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,07–3,12 (2H, m), 3,35–3,38 (2H, m), 3,64 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,65 (3H, s), 7,25–7,30 (3 H, m), 7,33–7,37 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79–8,00 (1H, m).
195		Método C , La pureza es 99,8%, Rt = 2,599 min; MS Calc.: 541,2; MS Hallada: 542,3 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 2,54–2,61 (4H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,61 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,23–7,27 (3H, m), 7,31–7,35 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63–7,66 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,42–8,45 (1H, m), 11,76 (1H, brs).

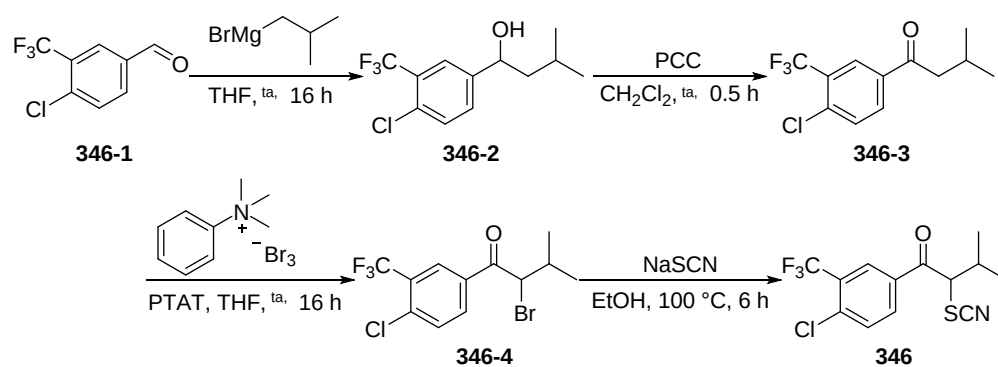
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
196		Método C , La pureza es 97,2%, Rt = 2,070 min; MS Calc.: 519,1; MS Hallada: 520,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,75 (1H, m), 2,48–2,54 (2H, m), 2,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,45–3,47 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,64 (2H, s), 7,22–7,34 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, brs).
197		Método B , La pureza es 91,8%, Rt = 1,970 min; MS Calc.: 546,2; MS Hallada: 547,3 [M + H] ⁺ .	δ : 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,69–1,75 (1H, m), 2,48–2,52 (2H, m), 2,61 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,14 (4H, s), 3,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,63 (2H, s), 7,24–7,28 (2H, m), 7,27–7,36 (6H, m), 7,49–7,52 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, brs).
198		Método C , La pureza es 94,4%, Rt = 2,260 min; MS Calc.: 568,1; MS Hallada: 569,2 [M + H] ⁺ .	δ : 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,73–1,77 (1H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,61 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,69 (2H, s), 7,22–7,35 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ejemplo 4. Síntesis de los Compuestos I-199 a I-285

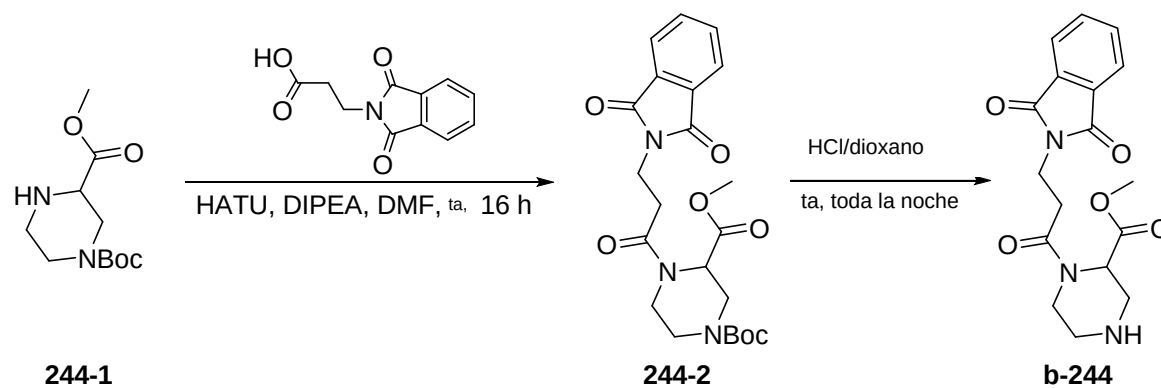
Esquema 1: Vía para los Compuestos c, 115, 343



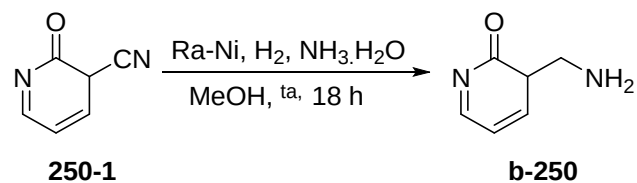
Esquema 2: Vía para el Compuesto 346

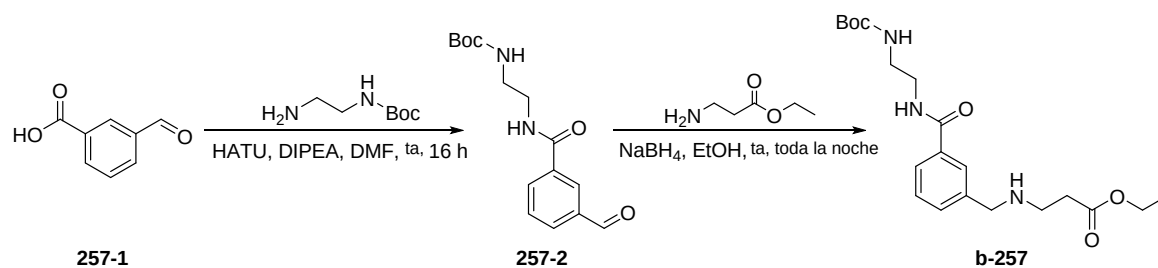
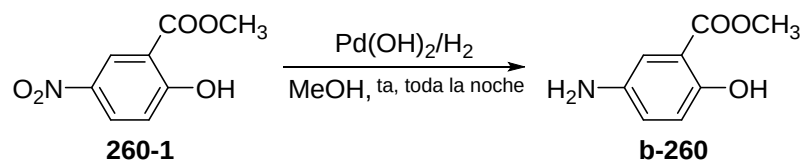
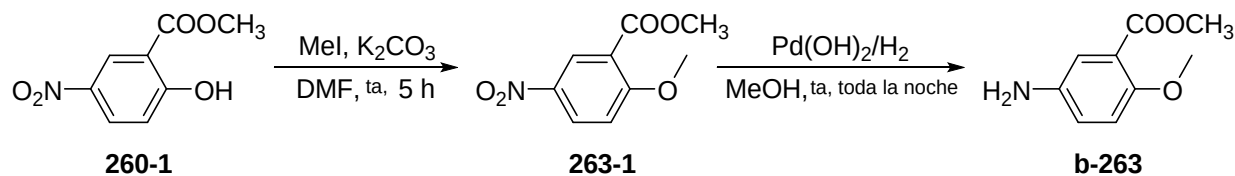
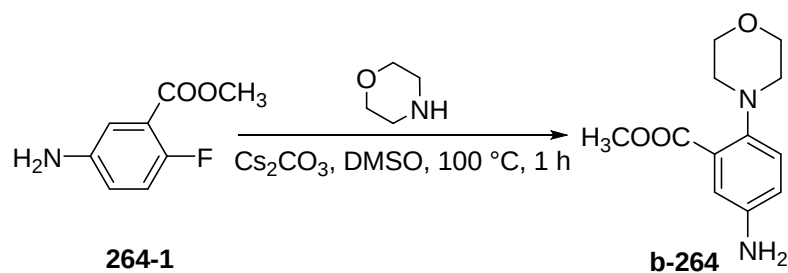


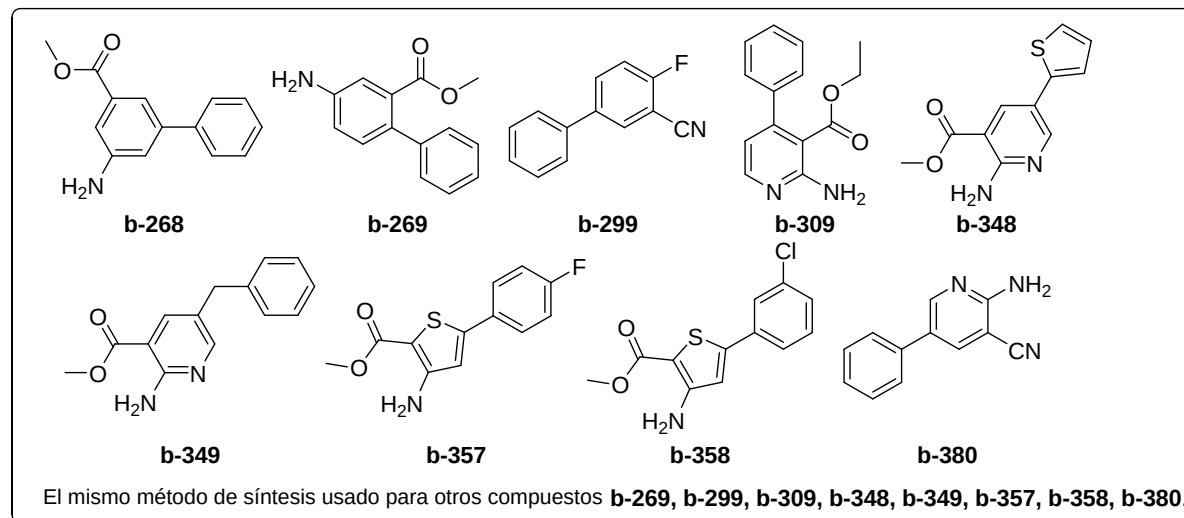
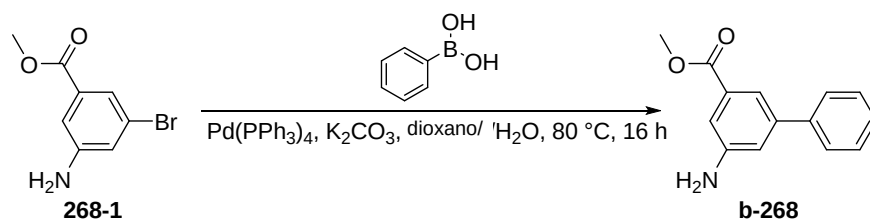
Esquema 3: Vía para el Compuesto b-244



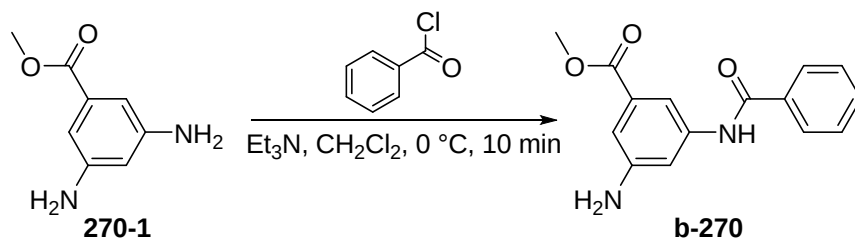
Esquema 4: Vía para el Compuesto b-250



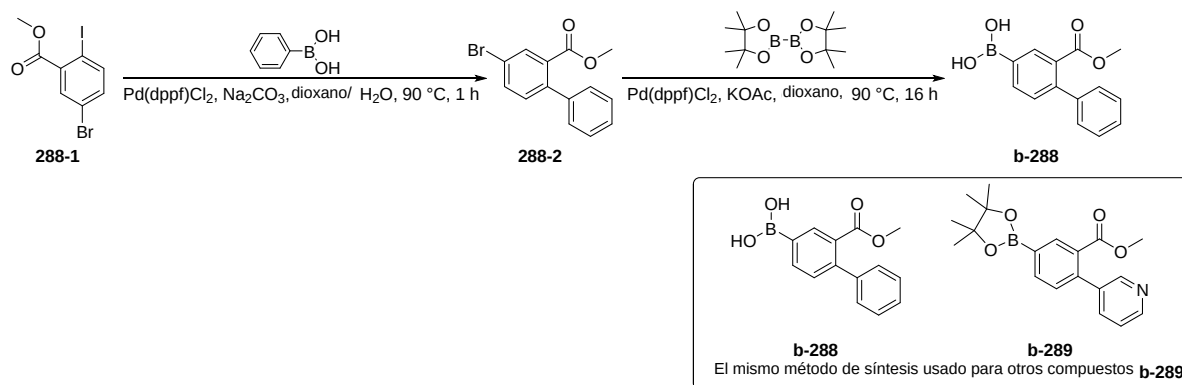
Esquema 5: Vía para el Compuesto b-257**Esquema 6: Vía para el Compuesto b-260****5 Esquema 7: Vía para el Compuesto b-263****Esquema 8: Vía para el Compuesto b-264****Esquema 9: Vía para los Compuestos b-268, b-269, b-299, b-309, b-348, b-349, b-357, b-358, b-380**



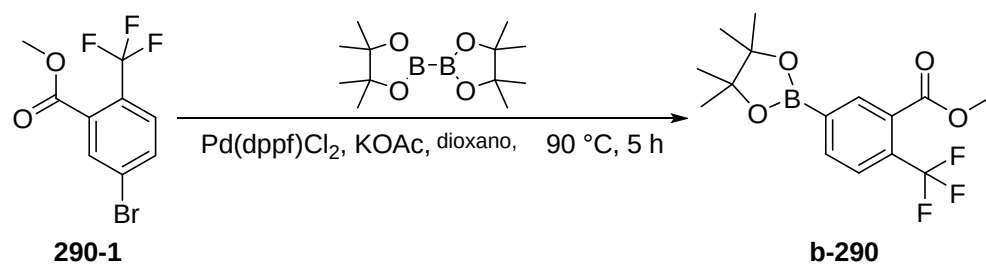
Esquema 10: Vía para el Compuesto b-270



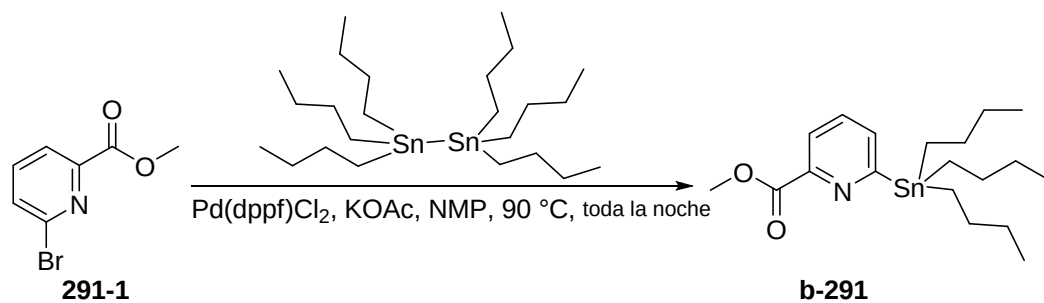
Esquema 11: Vía para los Compuestos b-288, b-289



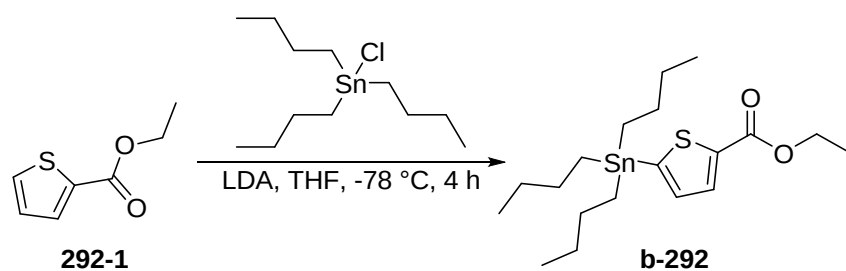
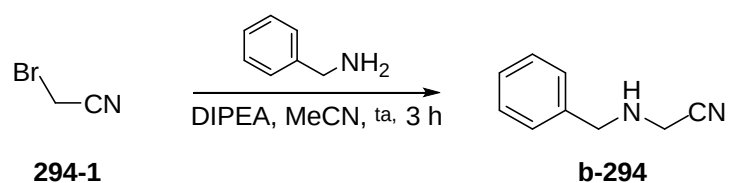
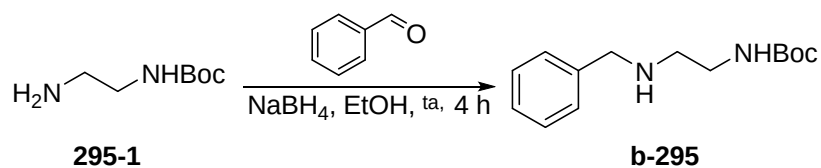
Esquema 12: Vía para los Compuestos **b-290**



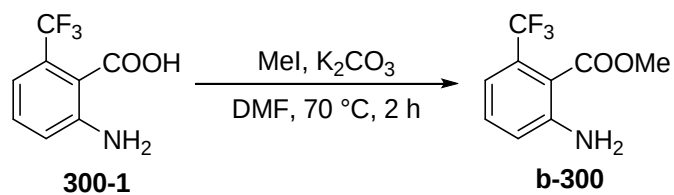
Esquema 13: Vía para el Compuesto **b-291**

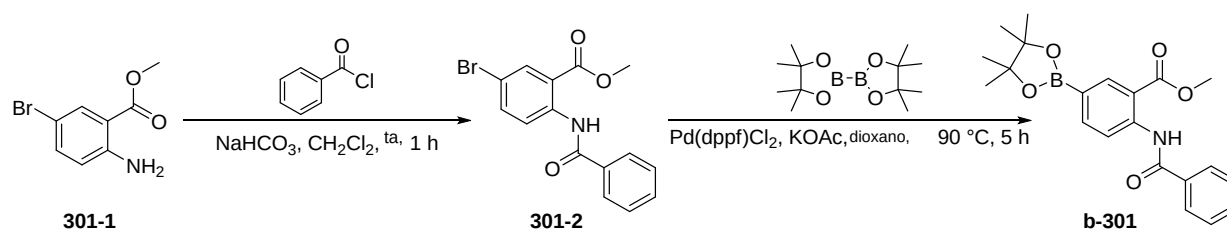


Esquema 14: Vía para el Compuesto **b-292**

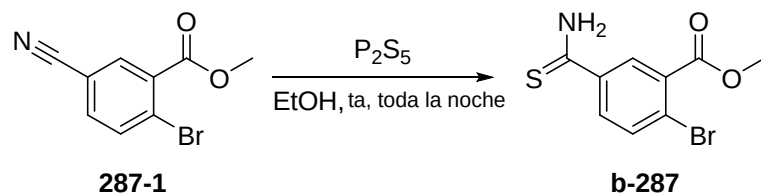
Esquema 15: Vía para el Compuesto **b-294**Esquema 16: Vía para el Compuesto **b-295**

5

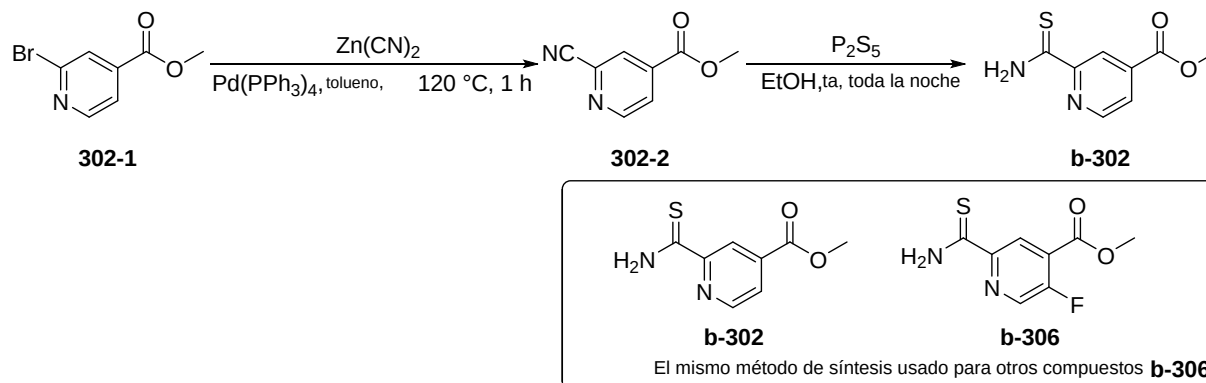
Esquema 17: Vía para el Compuesto **b-300**Esquema 18: Vía para el Compuesto **b-301**



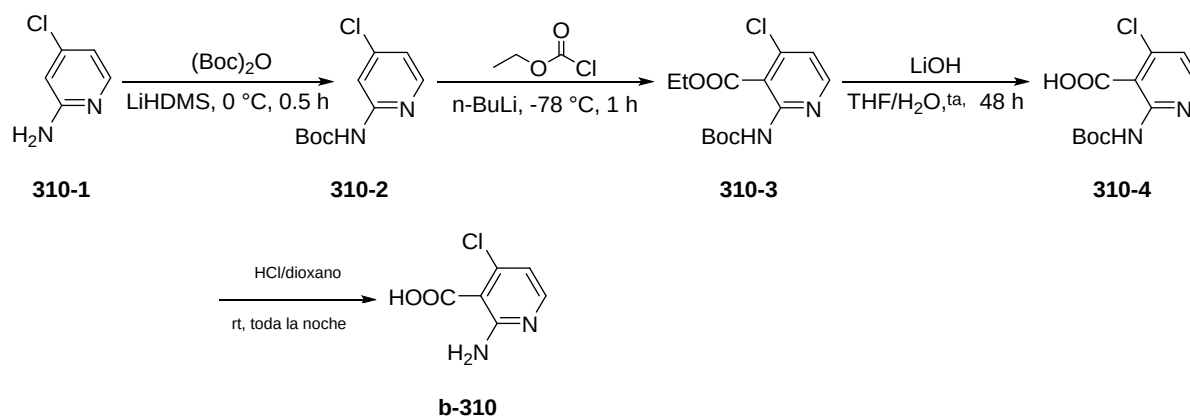
Esquema 19: Vía para el Compuesto b-287



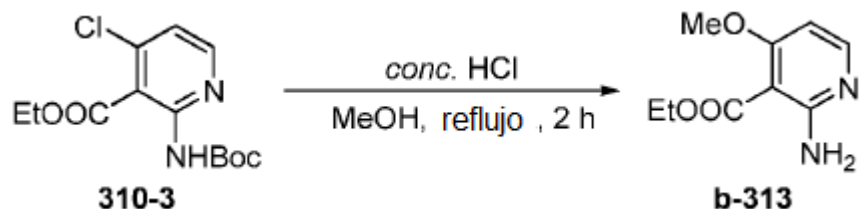
Esquema 20: Vía para los Compuestos b-302, b-306



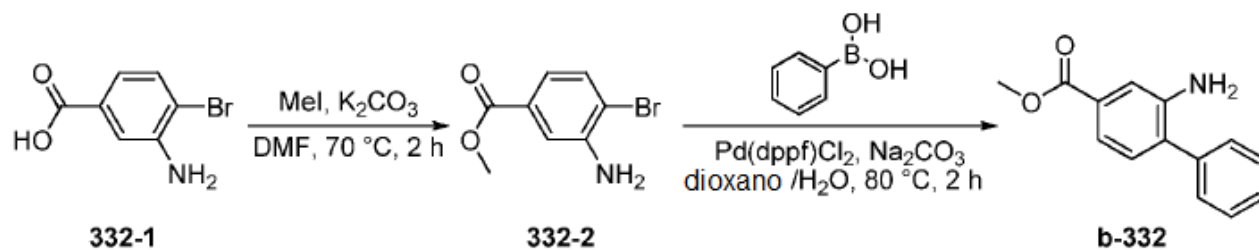
Esquema 21: Vía para el Compuesto b-310



Esquema 22: Vía para el Compuesto b-313

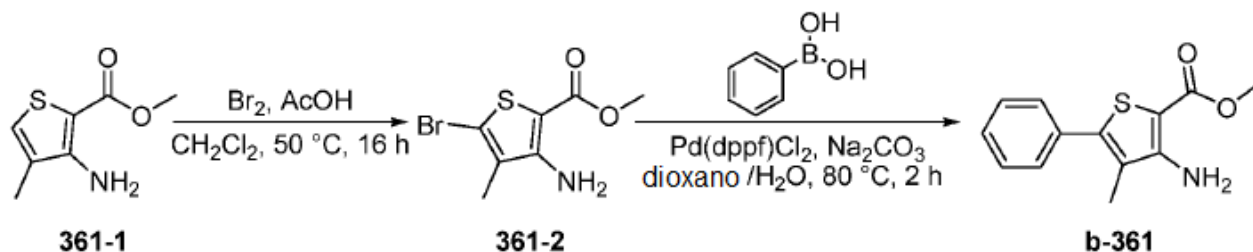


Esquema 23: Vía para el Compuesto b-332

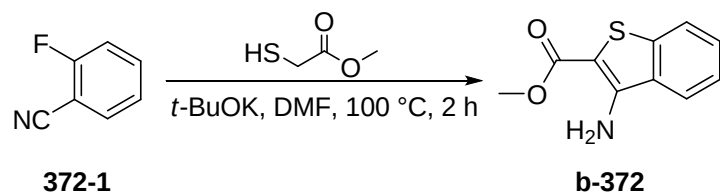


5

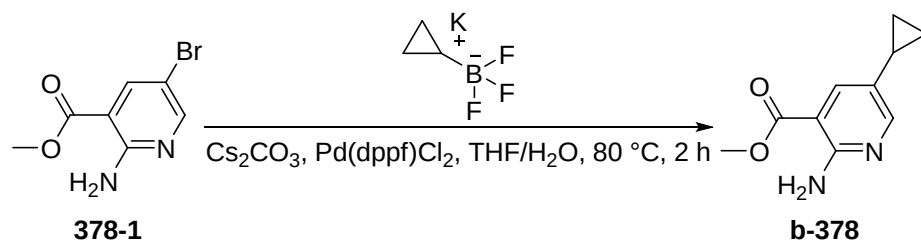
Esquema 24: Vía para el Compuesto b-361



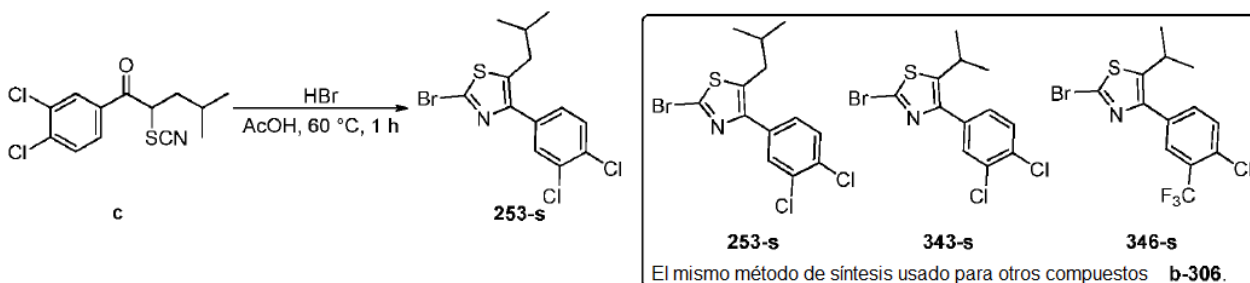
Esquema 25: Vía para el Compuesto b-372



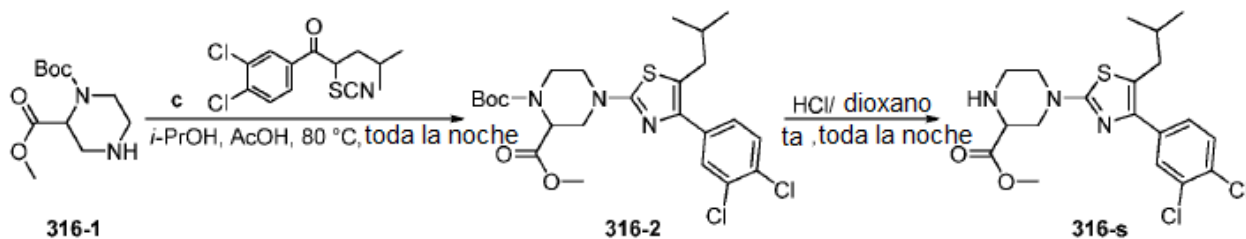
Esquema 26: Vía para el Compuesto b-378



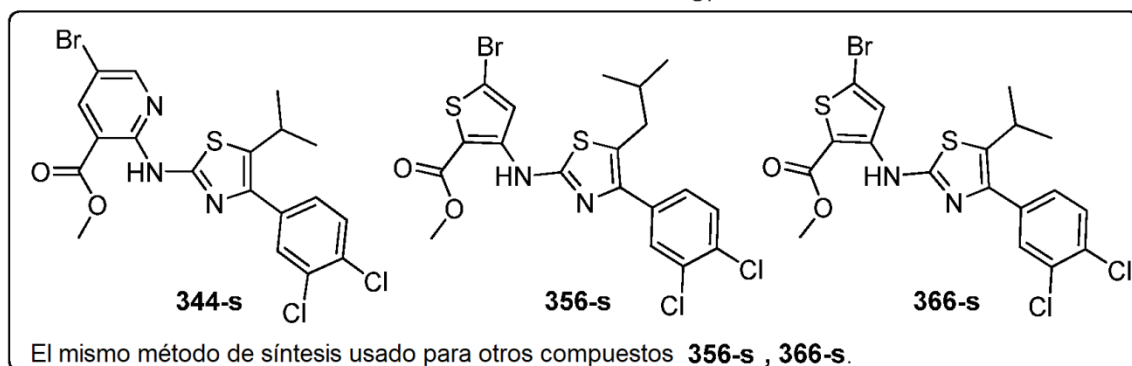
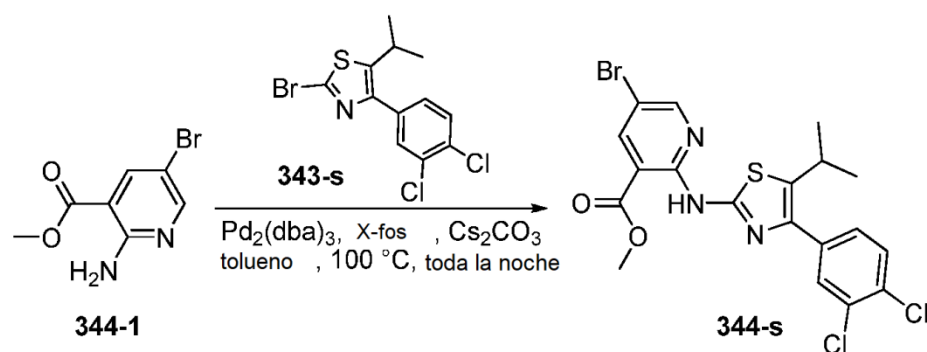
5 Esquema 27: Vía para los Compuestos 253-s, 343-s



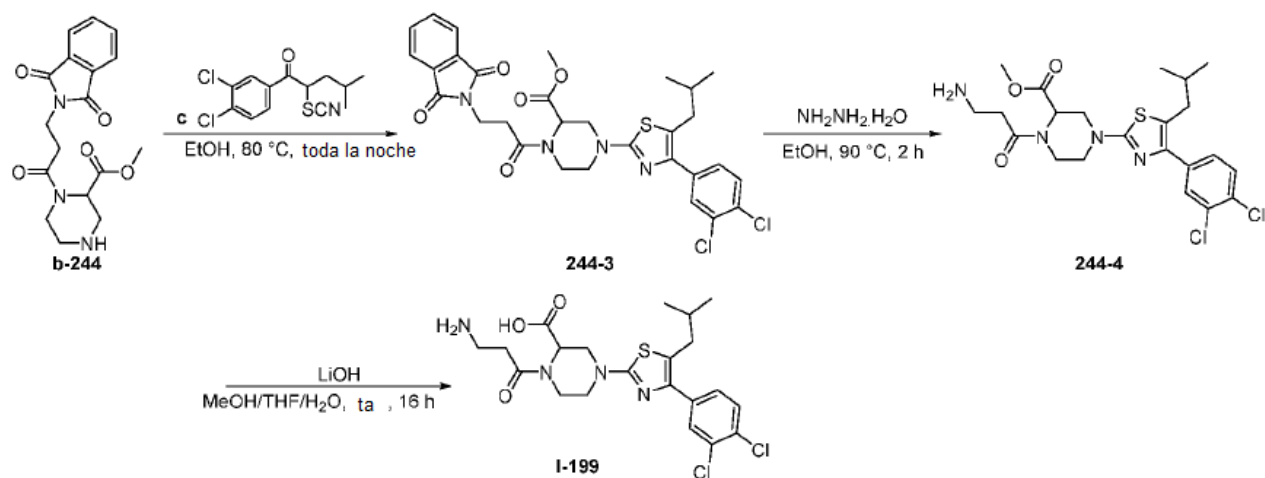
Esquema 28: Vía para el Compuesto 316-s



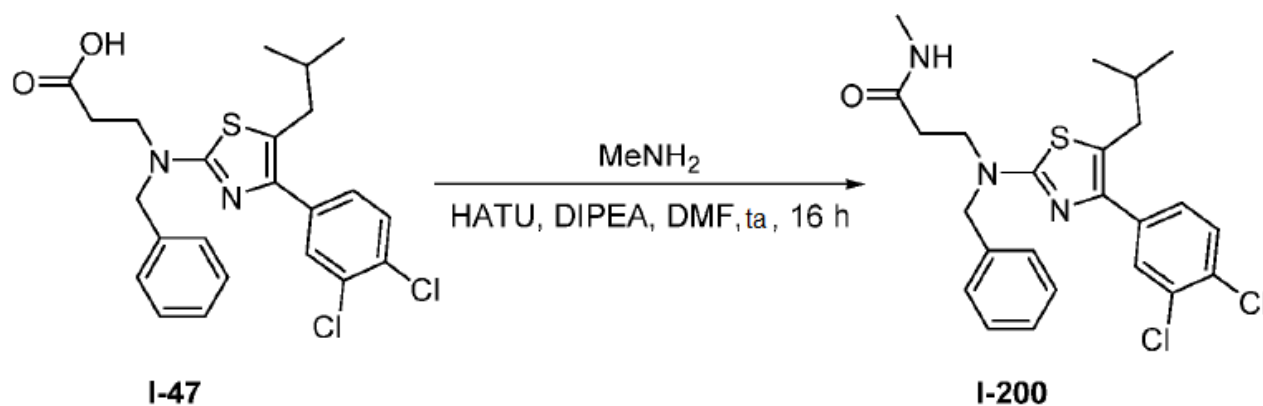
Esquema 29: Vía para los Compuestos 344-s, 356-s, 366-s



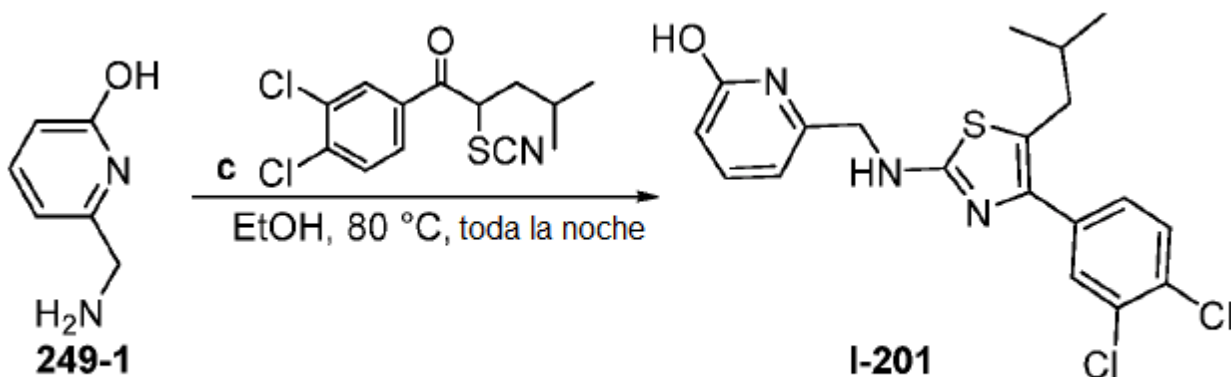
Esquema 30: Vía para el Compuesto I-199



Esquema 31: Vía para el Compuesto I-200



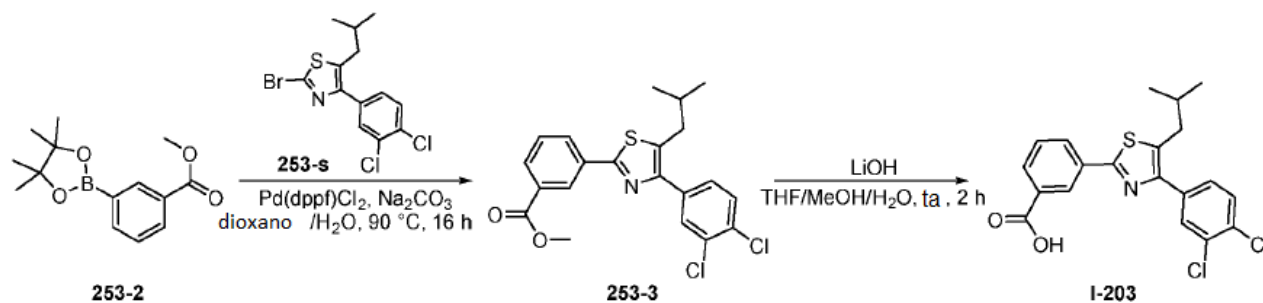
Esquema 32: Vía para los Compuestos I-201, I-202



El mismo método de síntesis usado para otro compuesto **I-202**

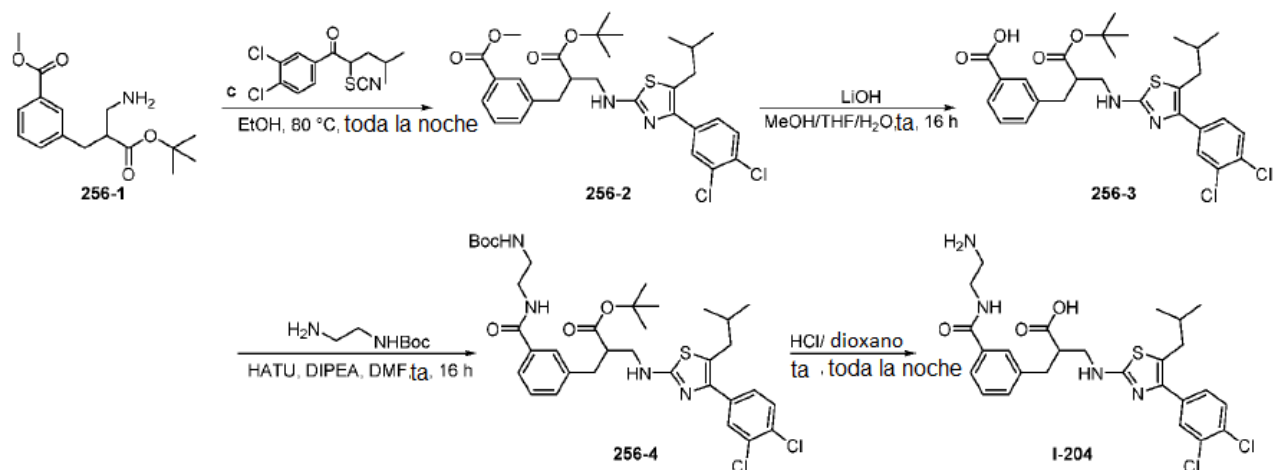
Esquema 33: Vía para los Compuestos I-203, I-225 a I-227, I-237, I-265 a I-268, I-270, I-273,

5 **I-278**

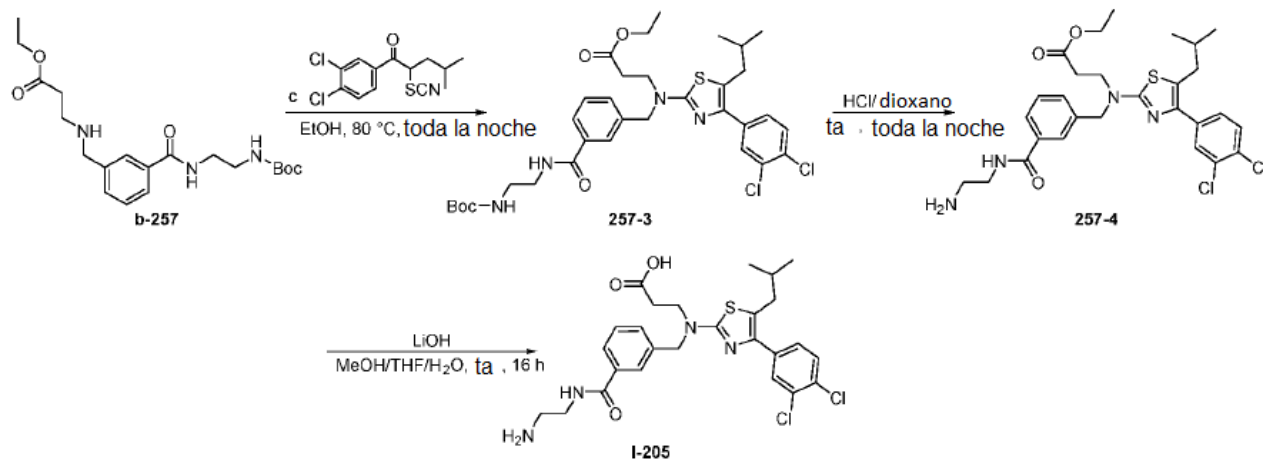


El mismo método de síntesis usado para otro compuesto **I-203, I-225 a I-227, I-237, I-265 a I-268, I-270, I-273, I-278.**

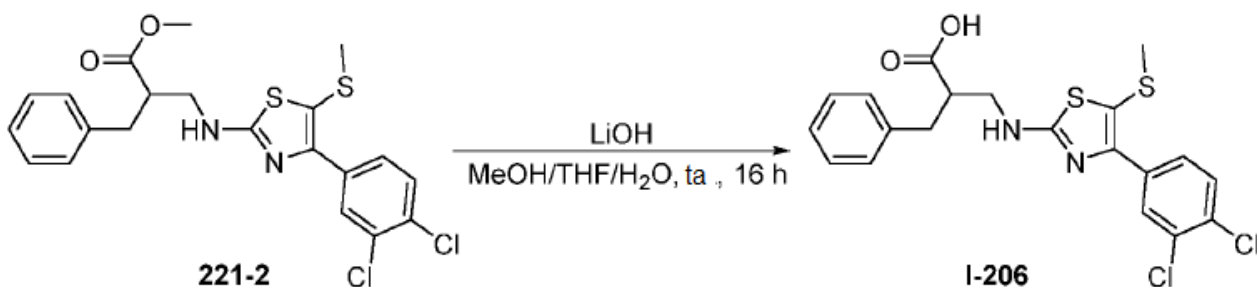
Esquema 34: Vía para el Compuesto I-204



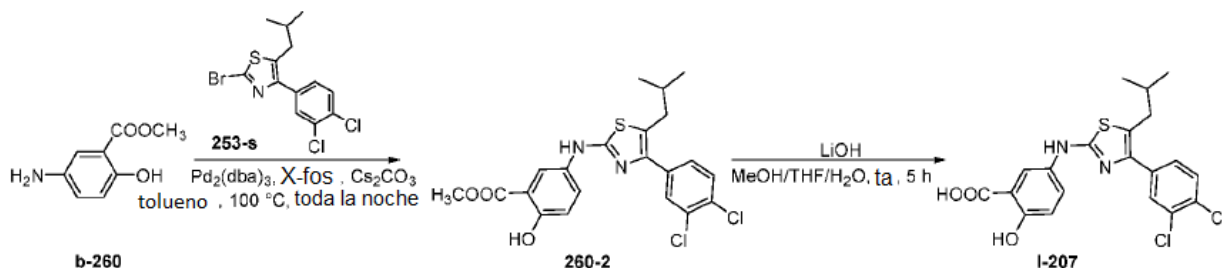
Esquema 35: Vía para el Compuesto I-205



5 Esquema 36: Vía para el Compuesto I-206

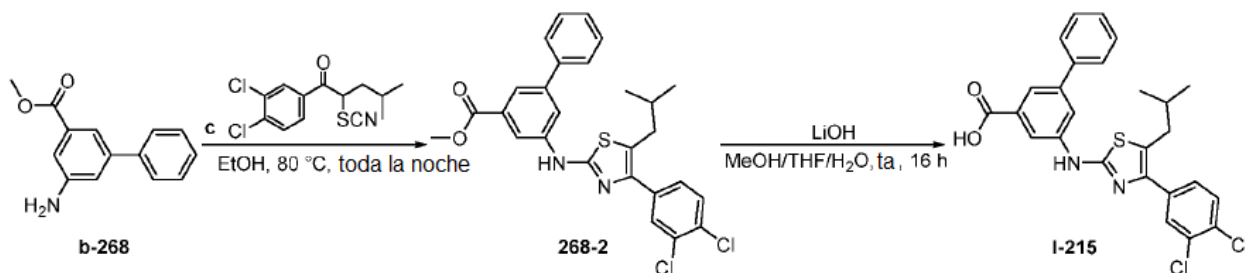


Esquema 37: Vía para los Compuestos I-207 a I-214, I-217, I-219, I-220, I-222, I-236, I-241, I-243, I-254 a I-256, I-258, I-261, I-263, I-264, I-274, I-280, I-281, I-283



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos a I-208 a I-214, I-217, I-219, I-220, I-222, I-236, I-241, I-243, I-254 a I-256, I-258, I-261, I-263, I-264, I-274, I-280, I-281, I-283.

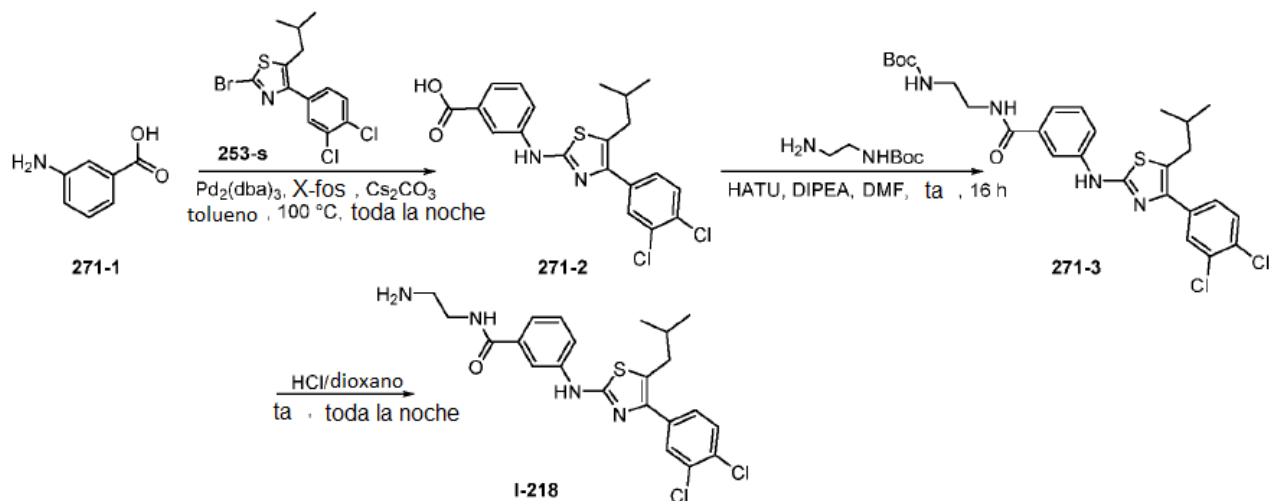
Esquema 38: Vía para los Compuestos I-215, I-216



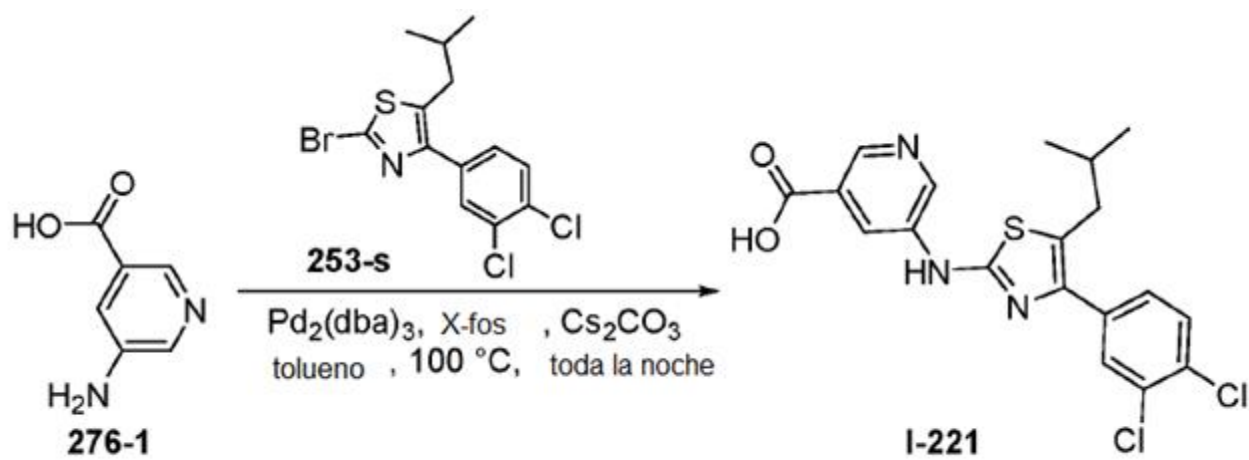
5

El mismo método de síntesis usado para otro compuesto I-216

Esquema 39: Vía para el Compuesto I-218

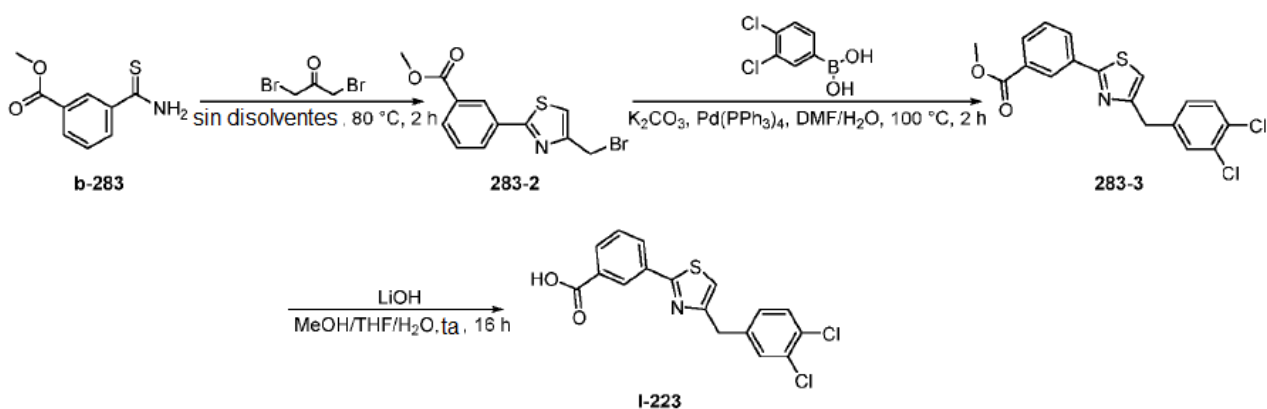


Esquema 40: Vía para los Compuestos I-221, I-229, I-239, I-242

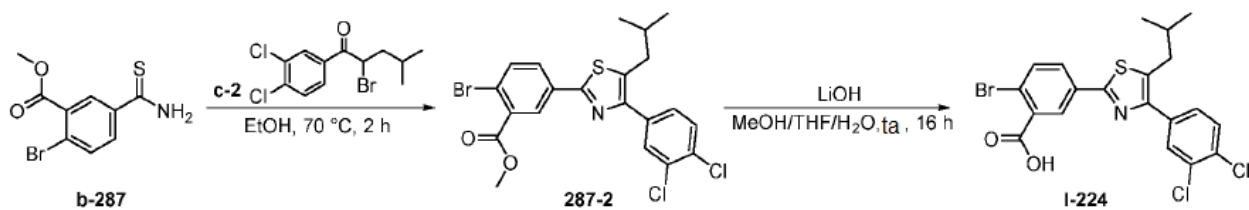


El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-229, I-239, I-242.

Esquema 41: Vía para el Compuesto I-223

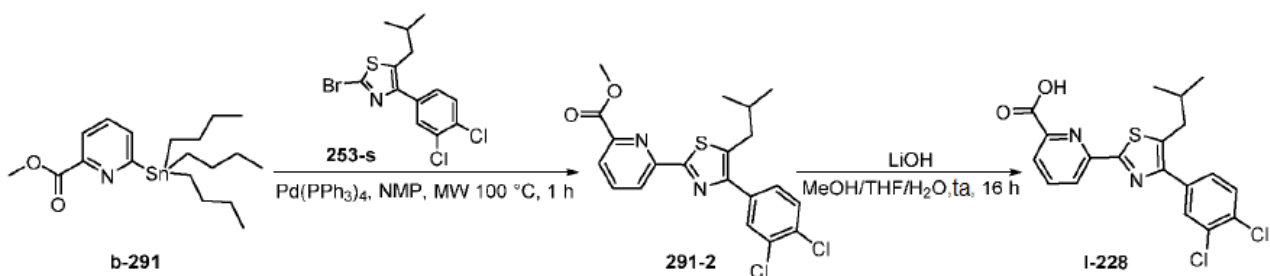


5 Esquema 42: Vía para los Compuestos I-224, I-238, I-240



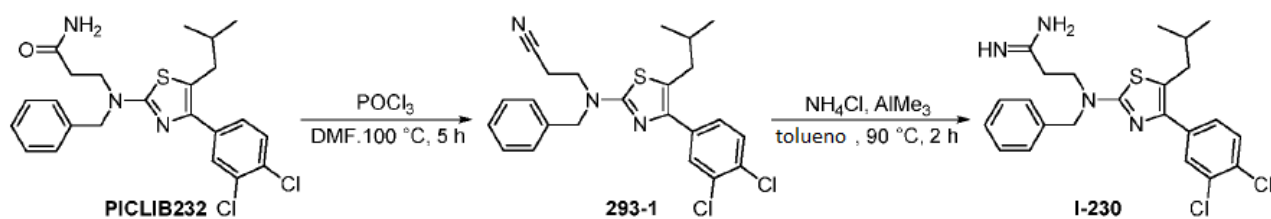
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-238, I-240.

Esquema 43: Vía para los Compuestos I-228, I-229

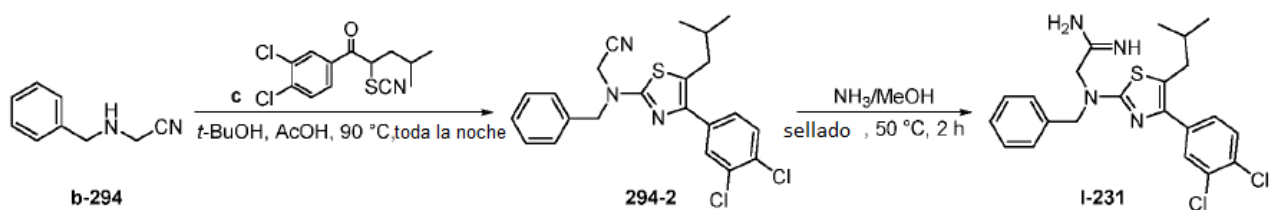


El mismo método de síntesis usado para otro compuesto I-229.

Esquema 44: Vía para el Compuesto I-230

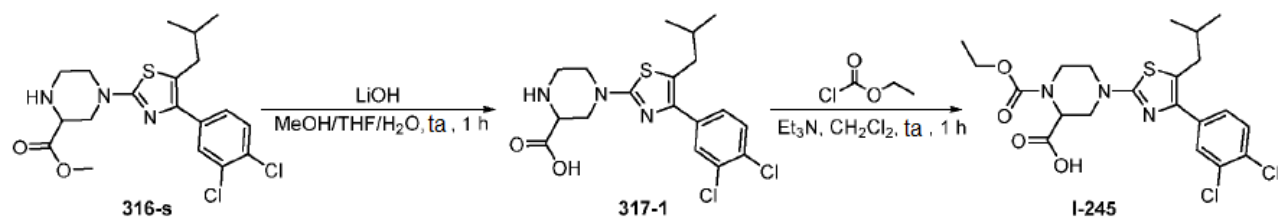


5 Esquema 45: Vía para el Compuesto I-231

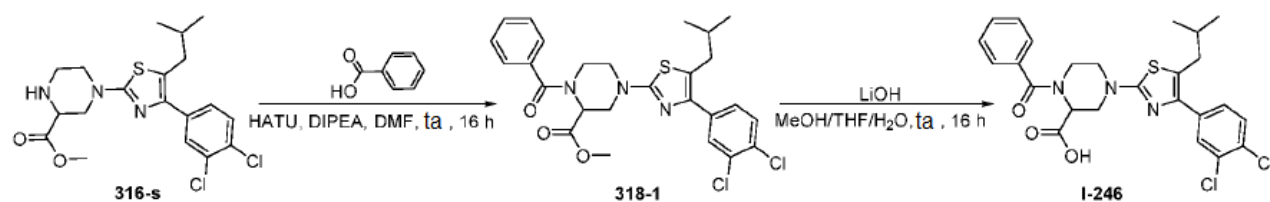


Esquema 46: Vía para el Compuesto I-232

El mismo método de síntesis usado para otro compuesto **I-235**

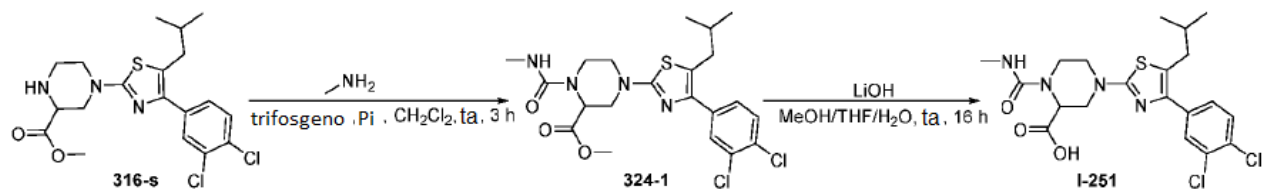


Esquema 50: Vía para los Compuestos I-246 a I-250



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-247 a I-250.

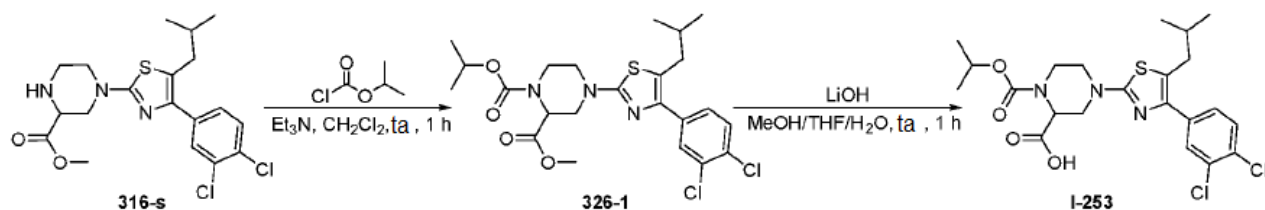
Esquema 51: Vía para los Compuestos I-251, I-252



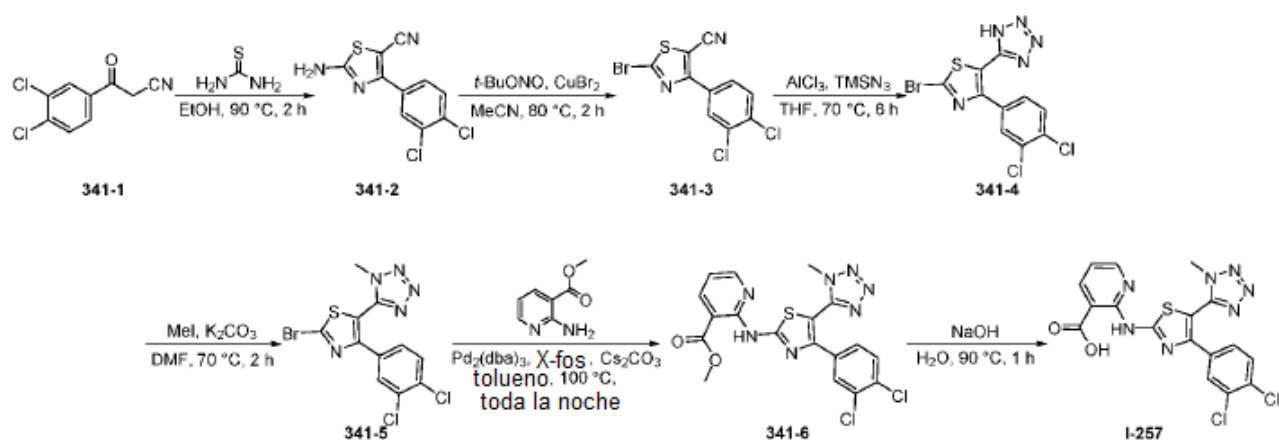
El mismo método de síntesis usado para otro compuesto I-252

5

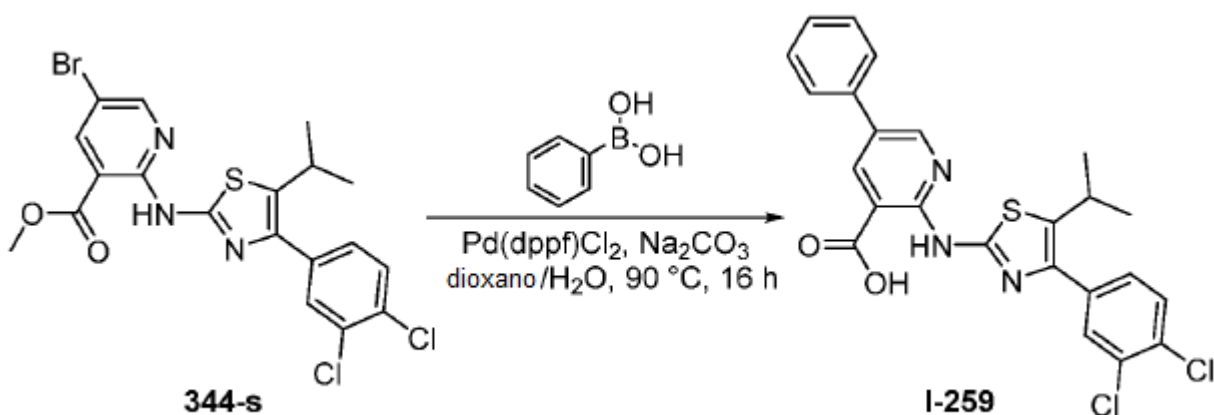
Esquema 52: Vía para el Compuesto I-253



Esquema 53: Vía para el Compuesto I-257

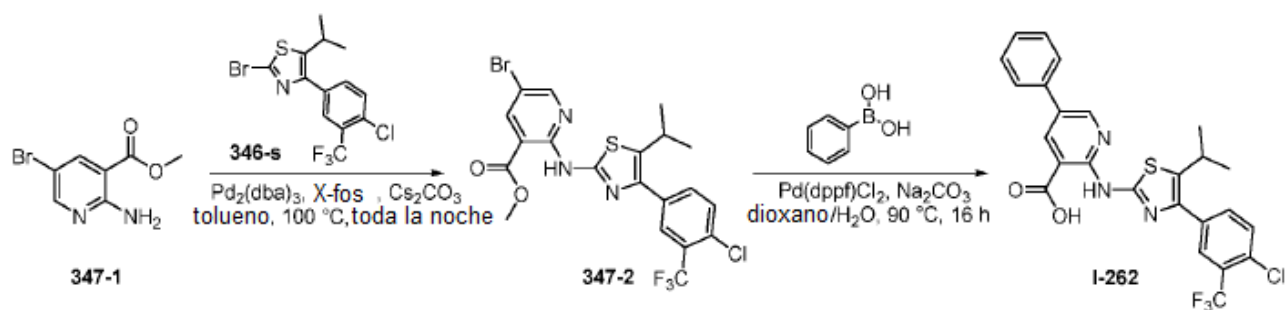


Esquema 54: Vía para los Compuestos I-259, I-260

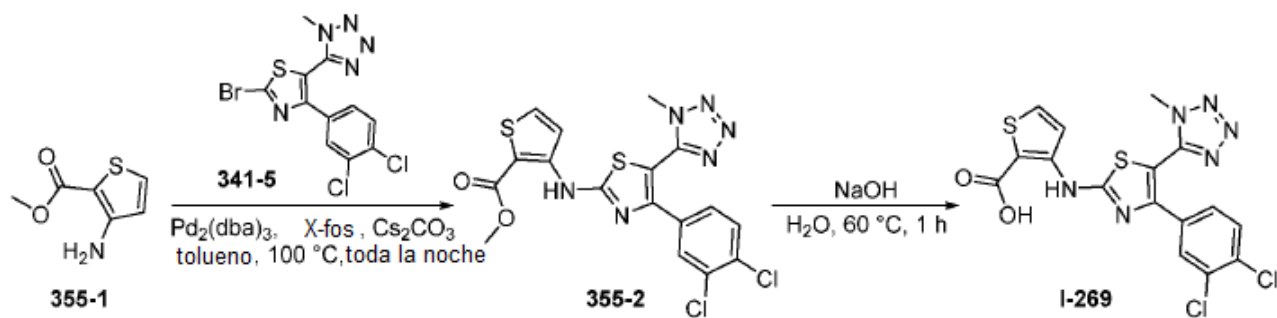


El mismo método de síntesis usado para otro compuesto I-260

Esquema 55: Vía para el Compuesto I-262

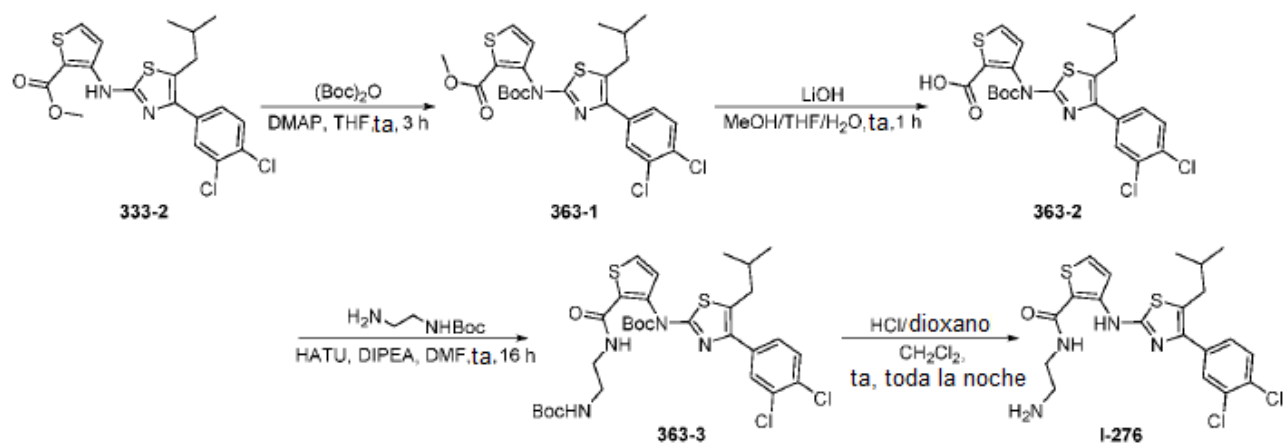


Esquema 56: Vía para los Compuestos I-269, I-271, I-272, I-275



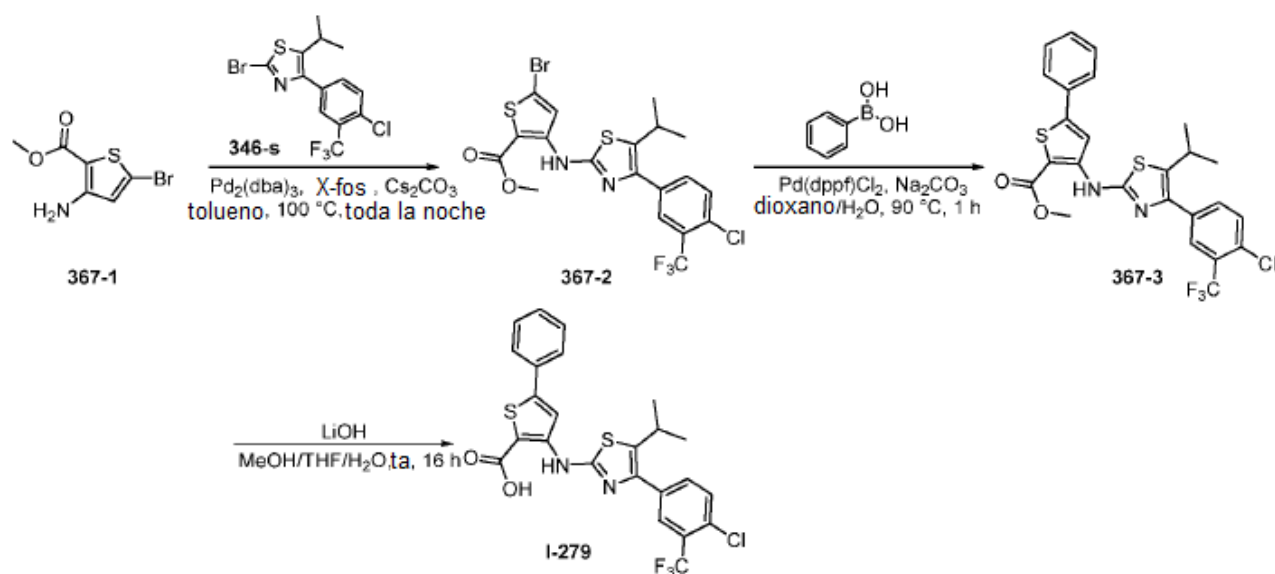
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-271**, **I-272**, **I-275**.

Esquema 57: Vía para los Compuestos **I-276**, **I-277**

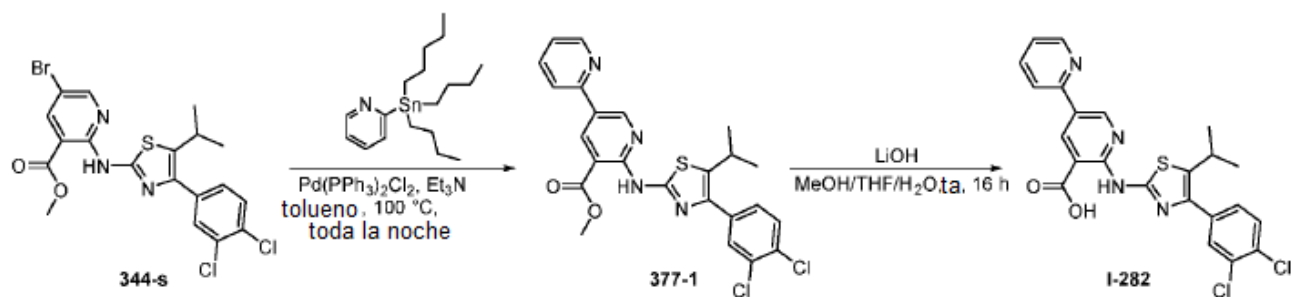


El mismo método de síntesis usado para otro compuesto **I-277**

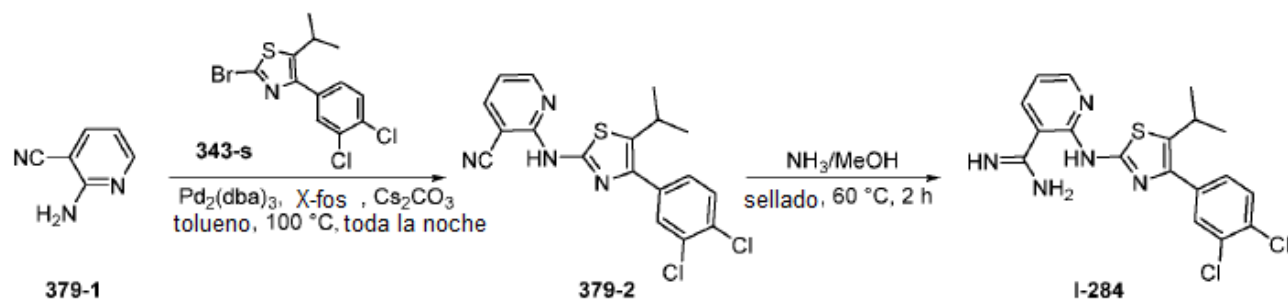
Esquema 58: Vía para el Compuesto **I-279**



Esquema 59: Vía para el Compuesto I-282



Esquema 60: Vía para los Compuestos I-284, I-285



5

El mismo método de síntesis usado para otro compuesto I-285

[0506] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un

evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

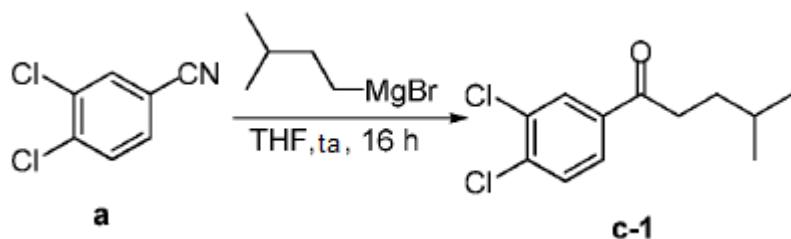
[0507] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

Método A (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 $^\circ\text{C}$; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

Método B (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 $^\circ\text{C}$; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min.).

Método C (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 $^\circ\text{C}$; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min).

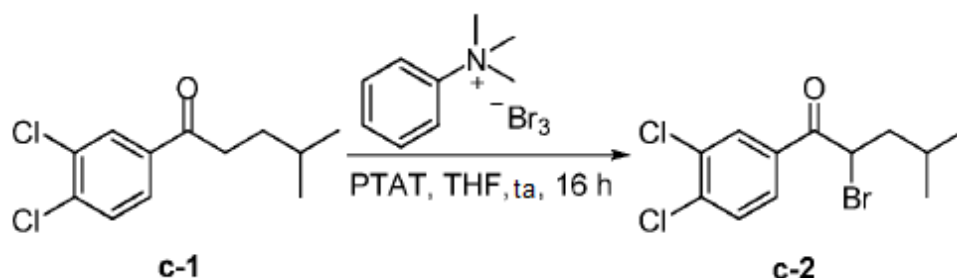
Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–4–metilpentan–1–ona (c–1)



[0508] A una solución de **a** (25,0 g, 145 mmol) en THF (200 ml) se agregó bromuro de isobutil

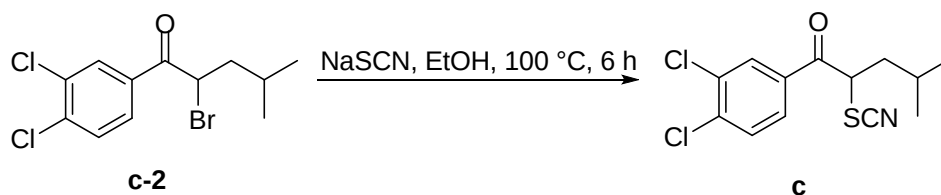
magnesio (1,0 M en THF, 218 ml, 218 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **c-1** (15,0 g, 42% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)-4-metilpentan-1-ona (**c-2**)



[0509] Una mezcla de **c-1** (15,0 g, 61,2 mmol) y PTAT (34,4 g, 91,8 mmol) en THF (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (300 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **c-2** (20,0 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

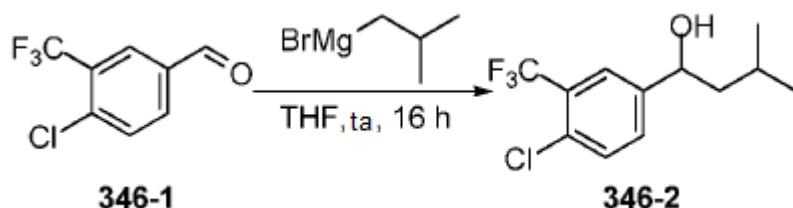
Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2-tiocianatopentan-1-ona (**c**)



[0510] Una mezcla de **c-2** (20,0 g, 61,7 mmol) y NaSCN (10,0 g, 123 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por

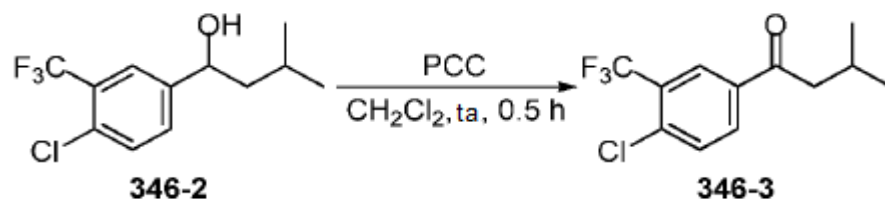
cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **c** (6,90 g, 37% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metilbutan-1-ol (**346-2**)



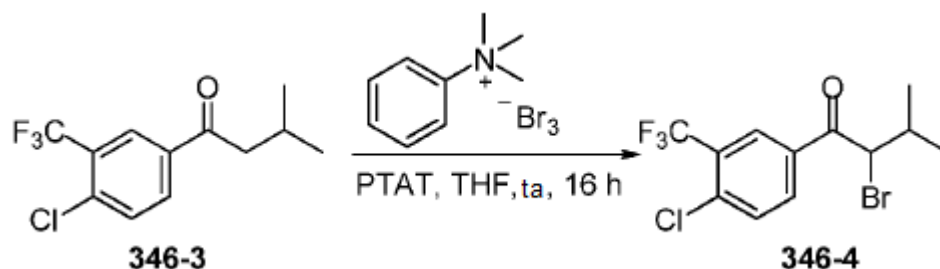
- 5 [0511] A una solución de **346-1** (14,0 g, 67,1 mmol) en THF (200 ml) se agregó bromuro de isobutilmagnesio (1,0 M en THF, 101 ml, 101 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (80,0 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el
- 10 cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **346-2** (15,0 g, 84% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metilbutan-1-ona (**346-3**)



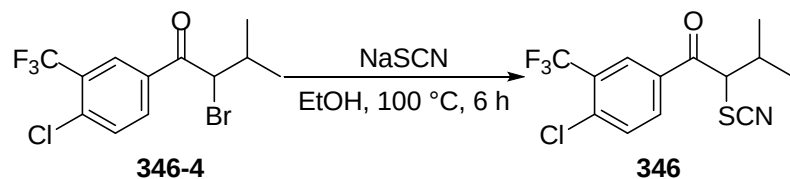
- 15 [0512] A una solución de **346-2** (15,0 g, 56,2 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se agregó PCC (18,2 g, 84,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **346-3** (4,00 g, 27% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metilbutan-1-ona (**346-4**)



[0513] Una mezcla de **346-3** (4,00 g, 15,1 mmol) y PTAT (8,50 g, 22,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (200 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **346-4** (5,00 g, 96% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2-tiocianatobutan-1-ona (**346**)



[0514] Una mezcla de **346-4** (5,00 g, 14,6 mmol) y NaSCN (2,36 g, 29,1 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **346** (4,60 g, 98% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Tabla 4-1: Datos de caracterización para los Compuestos

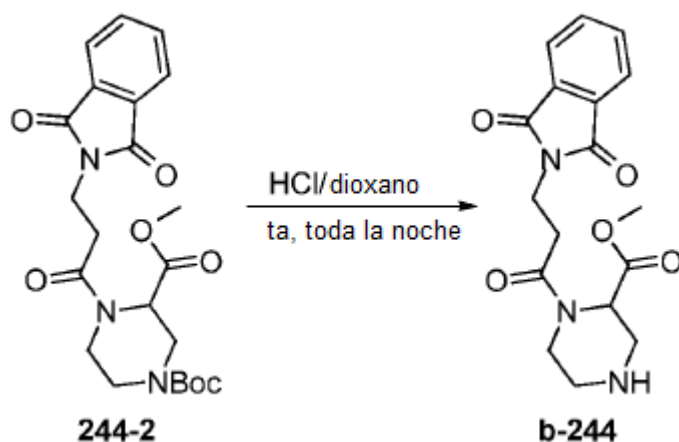
244-1

244-2

[0515] Una mezcla de **244-1** (178 mg, 0,729 mmol), ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico
5 (192 mg, 0,874 mmol), HATU (554 mg, 1,46 mmol) y DIPEA (188 mg, 1,46 mmol) en DMF (10,0 ml)
se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O
(150 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O

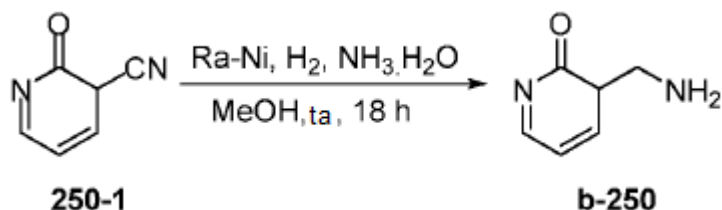
(100 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **244-2** (270 mg, 83% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoil)piperazin-2-carboxilato de metilo (b-244)



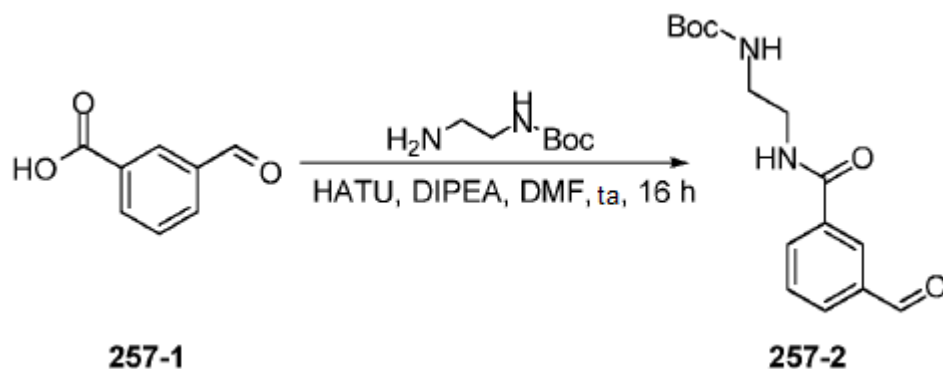
[0516] Una mezcla de **244-2** (270 mg, 0,606 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se filtró y el sólido se secó para proporcionar **b-244** (160 mg, 76% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(aminometil)piridin-2(3H)-ona (b-250)



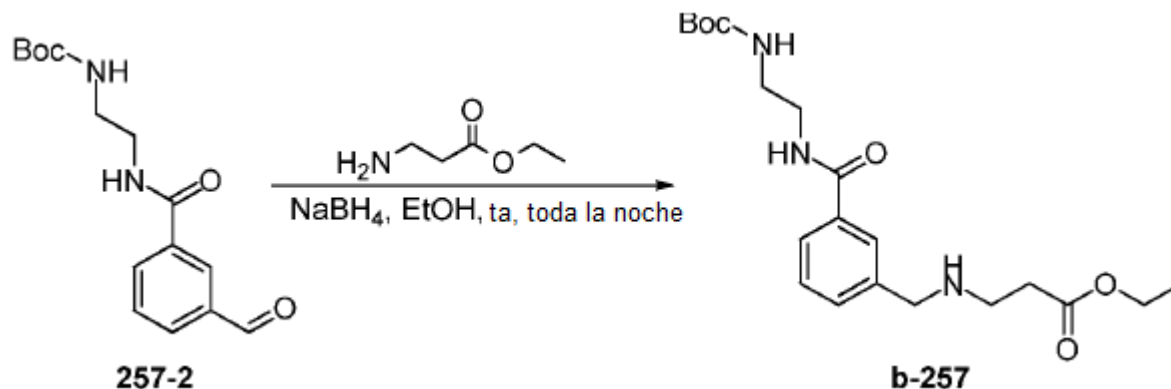
[0517] Una mezcla de **250-1** (1,00 g, 8,33 mmol), NH₃.H₂O (p/p = 28%, 1,04 g) y Ni de Raney (1,00 g) en MeOH (200 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 18 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 80/1) para proporcionar **b-250** (470 mg, 45% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-(3-formilbenzamido)etilcarbamato de *ter*-butilo (257-2)



[0518] Una mezcla de **257-1** (1,00 g, 6,66 mmol), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (1,28 g, 7,99 mmol), HATU (5,06 g, 13,3 mmol) y DIPEA (2,58 g, 20,0 mmol) en DMF (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (250 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (150 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **257-2** (2,00 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

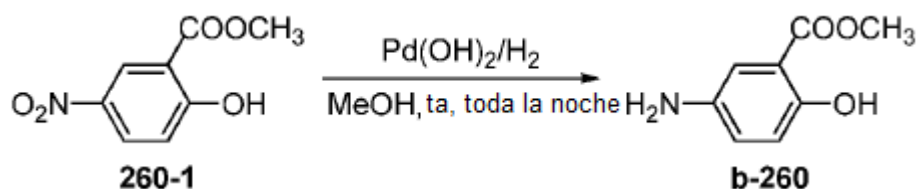
10 Síntesis de 3-(3-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)etilcarbamoyl)bencilamino)propanoato de etilo (b-257)



[0519] A una solución de **257-2** (2,00 g, 6,84 mmol) y 3-aminopropanoato de etilo (962 mg, 8,21 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agregó NaBH₄ (517 mg, 13,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó

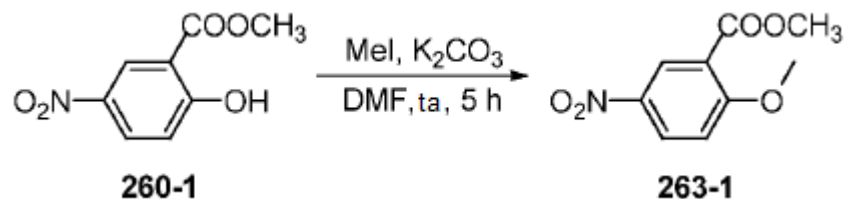
por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/1$) para proporcionar **b-257** (2,40 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (**b-260**)



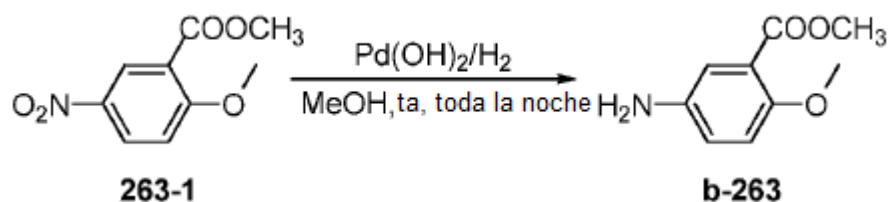
- 5 [0520] Una mezcla de **260-1** (300 mg, 1,52 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg) en MeOH (50 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) para proporcionar **b-260** (200 mg, 79% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10 Síntesis de 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**263-1**)



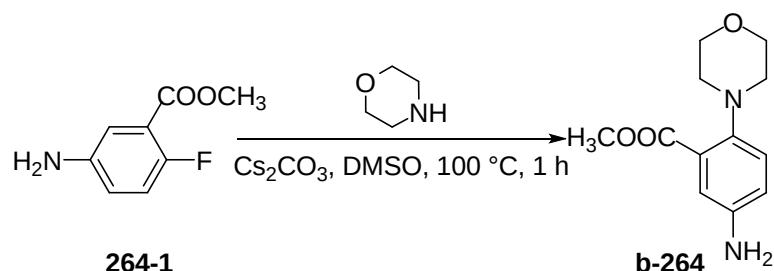
- 15 [0521] Una mezcla de **260-1** (500 mg, 2,54 mmol), MeI (432 mg, 3,04 mmol) y K_2CO_3 (700 mg, 5,07 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (150 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (80 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **263-1** (400 mg, 75% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo (**b-263**)



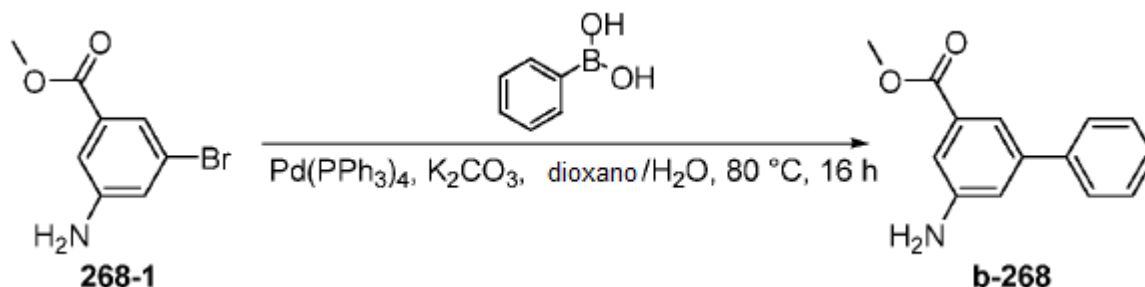
[0522] Una mezcla de **263-1** (400 mg, 1,89 mmol) y Pd(OH)_2 (200 mg) en MeOH (50 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) para proporcionar **b-263** (350 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-amino-2-morfolinobenzoato de metilo (**b-264**)



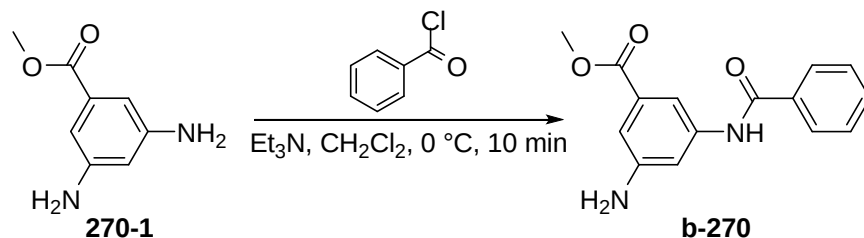
[0523] Una mezcla de **264-1** (250 mg, 1,48 mmol), morfolina (155 mg, 1,77 mmol) y Cs_2CO_3 (964 mg, 2,96 mmol) en DMSO (10,0 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) para proporcionar **b-264** (150 mg, 43% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-aminobifenil-3-carboxilato de metilo (**b-268**)



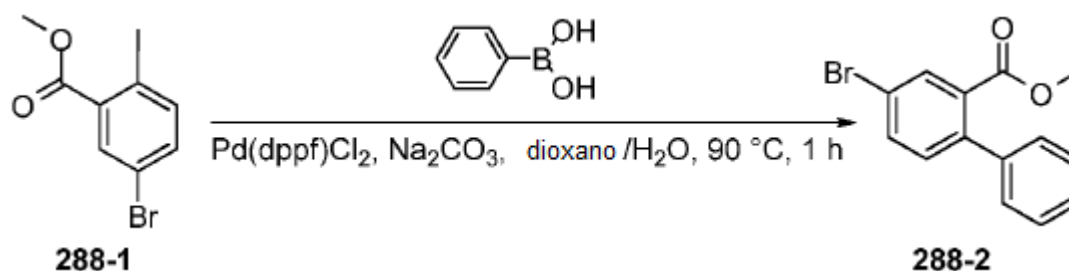
[0524] Una mezcla de **268-1** (150 mg, 0,652 mmol), ácido fenilborónico (119 mg, 0,978 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15,1 mg, 0,0131 mmol) y K_2CO_3 (180 mg, 1,30 mmol) en dioxano/ H_2O (v/v = 5/1, 10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 80°C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 80/1$) para proporcionar **b-268** (145 mg, 98% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-amino-5-benzamidobenzoato de metilo (**b-270**)



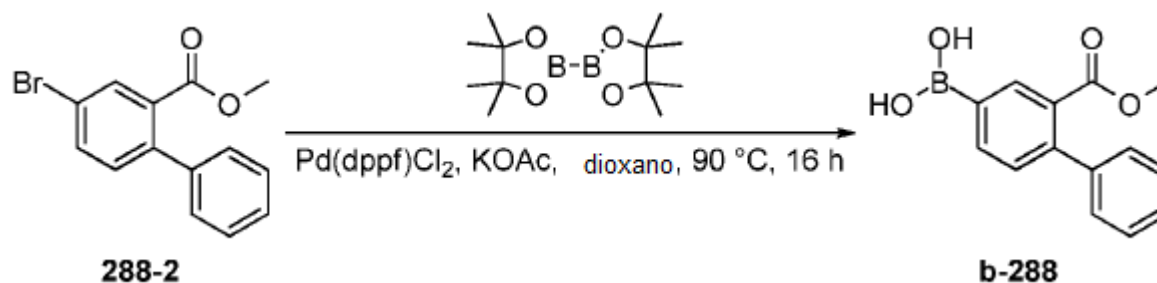
[0525] Una mezcla de **270-1** (500 mg, 3,01 mmol), cloruro de benzoílo (508 mg, 3,61 mmol) y Et_3N (607 mg, 6,01 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a 0°C durante 10 min. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 80/1$) para proporcionar **b-270** (300 mg, 37% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-bromobifenil-2-carboxilato de metilo (**288-2**)



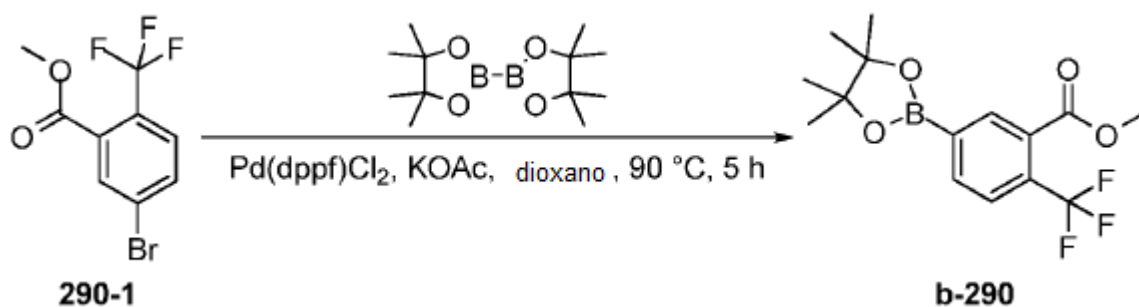
[0526] Una mezcla de **288-1** (1,00 g, 2,93 mmol), ácido fenilborónico (536 mg, 4,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (107 mg, 0,147 mmol) y Na₂CO₃ (622 mg, 5,87 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **288-2** (400 mg, 47% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(metoxycarbonil)bifenil-4-ilborónico (b-288)



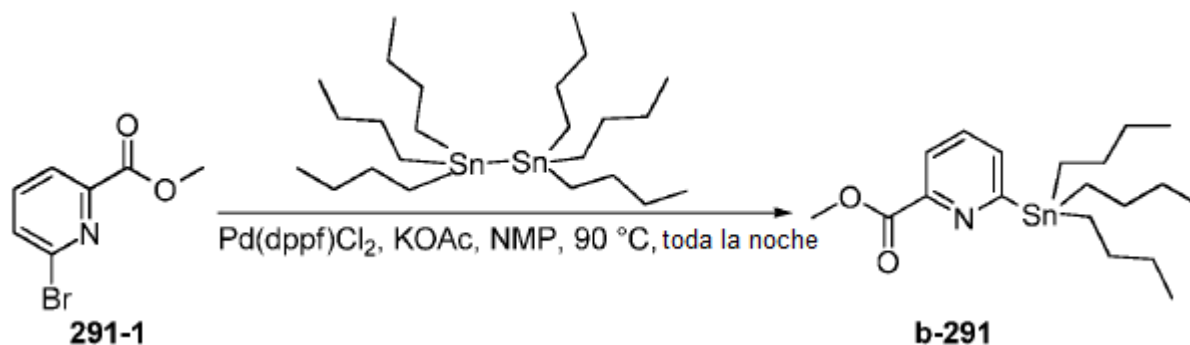
[0527] Una mezcla de **288-2** (200 mg, 0,687 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (262 mg, 1,03 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,137 mmol) y KOAc (135 mg, 1,37 mmol) en dioxano (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **b-288** (100 mg, 57% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (b-290)



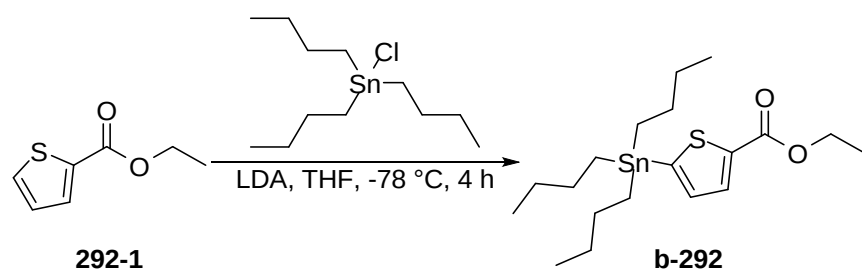
[0528] Una mezcla de **290-1** (100 mg, 0,353 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (135 mg, 0,530 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12,9 mg, 0,018 mmol) y KOAc (69,3 mg, 0,706 mmol) en dioxano (5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **b-290** (100 mg, 86% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 6-(tributilestanil)picolinato de metilo (**b-291**)



[0529] Una mezcla de **291-1** (1,00 g, 4,63 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestanano (4,03 g, 6,94 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0,231 mmol) y KOAc (90,9 mg, 0,926 mmol) en NMP (20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (250 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar **b-291** (500 mg, 25% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

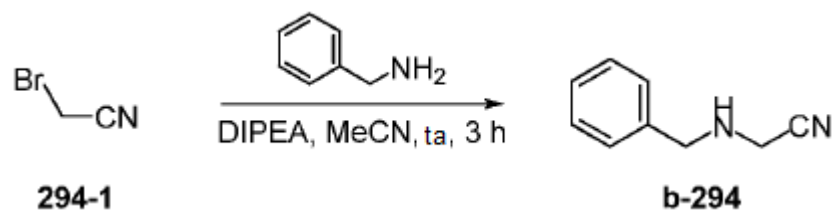
Síntesis de 5-(tributilestanil)tiofen-2-carboxilato de etilo (**b-292**)



[0530] A una solución de **292-1** (1,00 g, 6,40 mmol) en THF (50,0 ml) se agregó LDA (1,0 M en THF, 9,60 ml, 9,60 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 h, y luego se agregó tributilcloroestano (2,50 g, 7,68 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h.

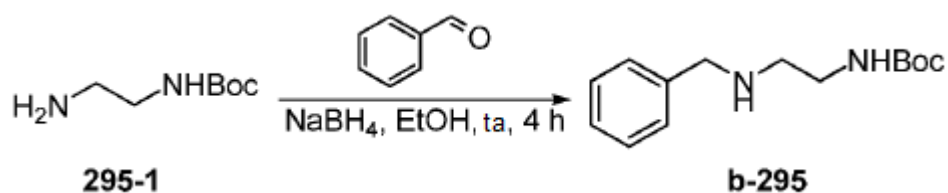
- 5 Cuando la reacción se completó, se extinguió con NH_4Cl acuoso (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar **b-292** (1,30 g, 46% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

10 Síntesis de 2-(bencilamino)acetonitrilo (**b-294**)



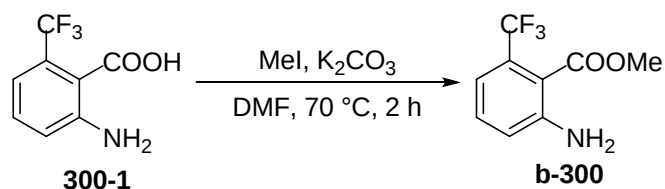
[0531] Una mezcla de **294-1** (1,00 g, 8,34 mmol), fenilmetanamina (983 mg, 9,17 mmol) y DIPEA (2,15 g, 16,7 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/1$) para proporcionar **b-294** (1,10 g, 90% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 2-(bencilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo (**b-295**)



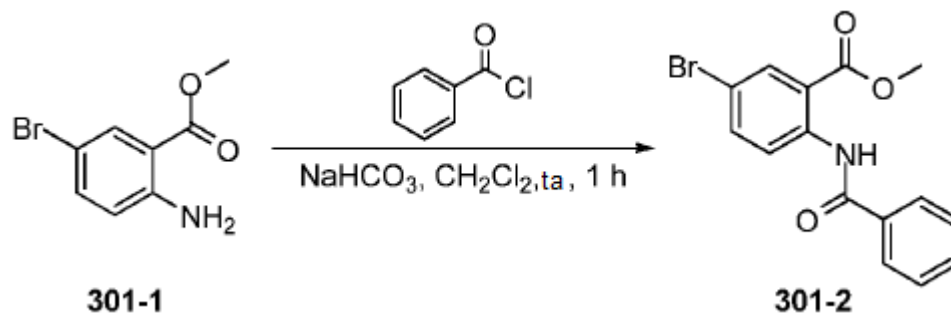
[0532] A una solución de **295-1** (500 mg, 3,12 mmol) y benzaldehído (331 mg, 3,12 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agregó NaBH₄ (177 mg, 4,68 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **b-295** (550 mg, 70% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-amino-6-(trifluorometil)benzoato de metilo (**b-300**)



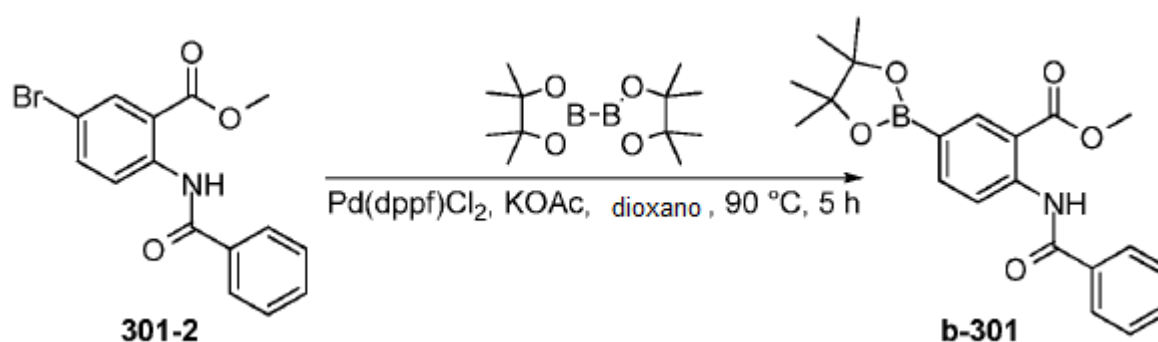
[0533] Una mezcla de **300-1** (500 mg, 2,44 mmol), MeI (415 mg, 2,92 mmol) y K₂CO₃ (673 mg, 4,87 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (250 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **b-300** (450 mg, 84% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-benzamido-5-bromobenzoato de metilo (**301-2**)



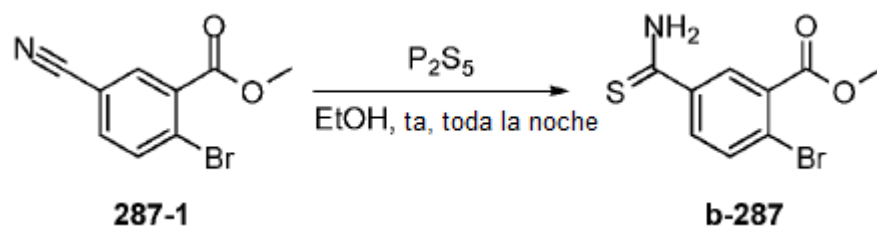
[0534] Una mezcla de **301-1** (1,00 g, 4,35 mmol), cloruro de benzoílo (733 mg, 5,22 mmol) y NaHCO_3 (921 mg, 8,69 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **301-2** (1,36 g, 94% de rendimiento) en forma de sólido gris.

Síntesis de 2-benzamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**b-301**)



[0535] Una mezcla de **301-2** (1,16 g, 3,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,32 g, 5,21 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (127 mg, 0,174 mmol) y KOAc (681 mg, 6,94 mmol) en dioxano (20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 90 °C durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **b-301** (1,36 g, 100% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

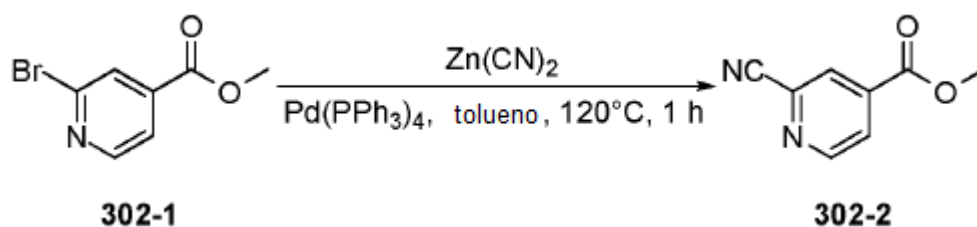
15 Síntesis de 2-bromo-5-carbamotioilbenzoato de metilo (**b-287**)



[0536] Una mezcla de **287-1** (200 mg, 0,833 mmol) y P_2S_5 (222 mg, 1,00 mmol) en EtOH (10,0 ml)

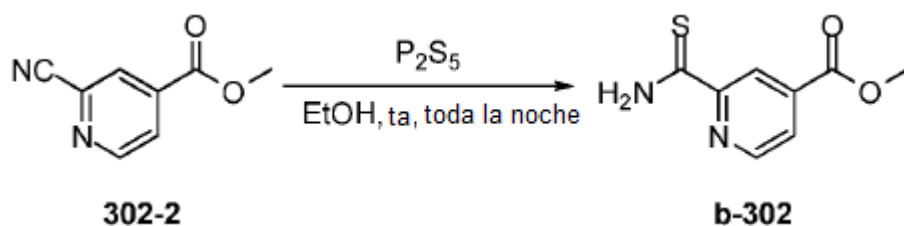
se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **b-287** (200 mg, 88% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

5 Síntesis de 2-cianoisonicotinato de metilo (302-2)



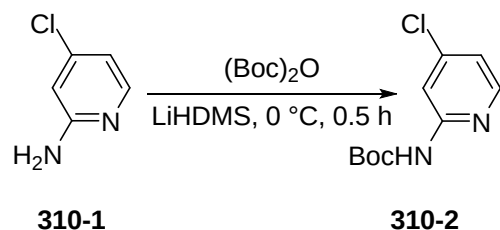
[0537] Una mezcla de **302-1** (1,70 g, 7,87 mmol), Zn(CN)_2 (462 mg, 3,93 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (182 mg, 0,157 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 120°C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **302-2** (1,00 g, 78% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-carbamotiilisonicotinato de metilo (b-302)



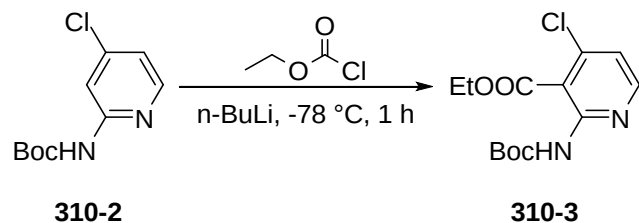
[0538] Una mezcla de **302-2** (1,00 g, 6,17 mmol) y P_2S_5 (1,64 g, 7,400 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **b-302** (400 mg, 33% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-cloropiridin-2-ilcarbamato de *ter*-butilo (310-2)



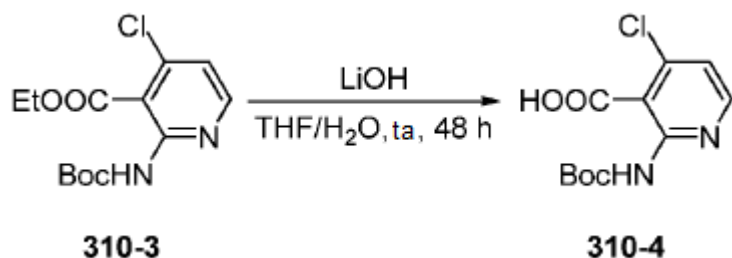
[0539] A una solución de **310-1** (5,00 g, 38,9 mmol) en THF (100 ml) se agregó LiHDMS (1,0 M en hexano, 92,7 ml, 92,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego se agregó (Boc)₂O (10,2 g, 46,7 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Cuando la
 5 reacción se completó, se extinguió con NH₄Cl acuoso (200 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **310-2** (6,20 g, 70% de rendimiento) en forma de sólido gris.

10 Síntesis de 2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-cloronicotinato de etilo (310-3)



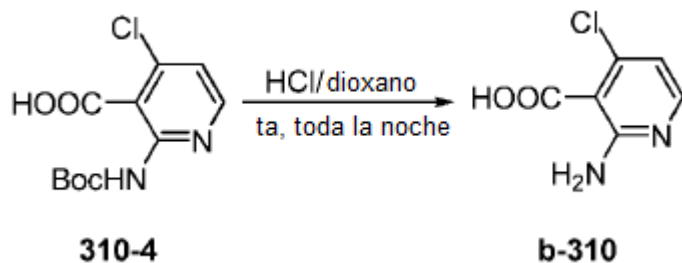
[0540] A una solución de **310-2** (3,00 g, 13,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó n-BuLi (2,0 M en THF, 16,4 ml, 32,8 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se agregó carbonocloridato de etilo (2,14 g, 19,7 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1
 15 h. Cuando la reacción se completó, se extinguió con NH₄Cl acuoso (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **310-3** (2,10 g, 53% de rendimiento) en forma de sólido naranja.

20 Síntesis de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-cloronicotínico (310-4)



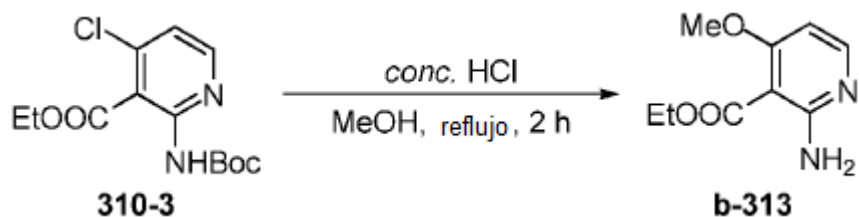
[0541] A una solución de **310-3** (200 mg, 0,665 mmol) en THF/H₂O (v/v = 4/1, 5,00 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,83 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **310-4** (100 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-amino-4-cloronicotínico (b-310)



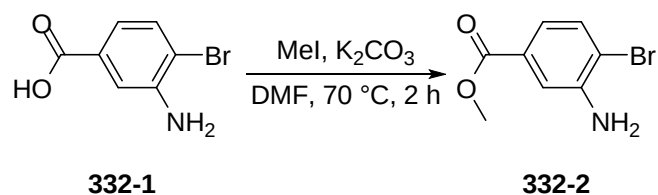
[0542] Una mezcla de **310-4** (100 mg, 0,366 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **b-310** (80,0 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-amino-4-metoxinicotinato de etilo (b-313)



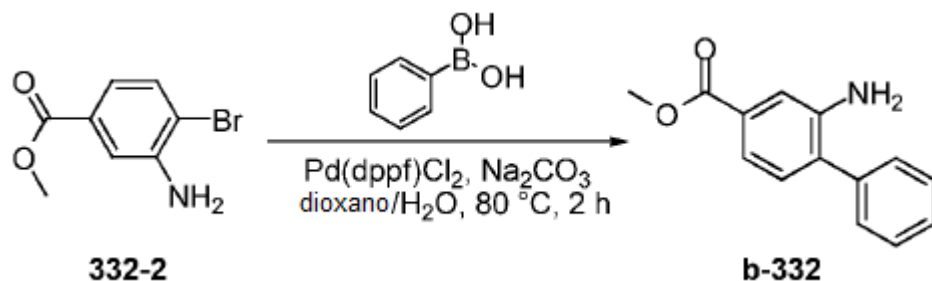
[0543] Una mezcla de **310-3** (200 mg, 0,665 mmol) y HCl concentrado (2,0 ml) en MeOH (5,0 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **b-313** (160 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (**332-2**)



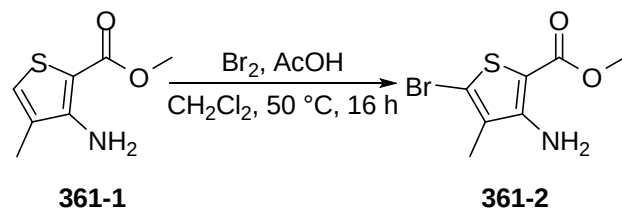
[0544] Una mezcla de **332-1** (1,00 g, 4,63 mmol), MeI (788 mg, 5,55 mmol) y K_2CO_3 (1,28 g, 9,26 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (250 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **332-2** (800 mg, 75% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(bencil(2-carboxietil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)tiazol-5-carboxílico (**b-332**)



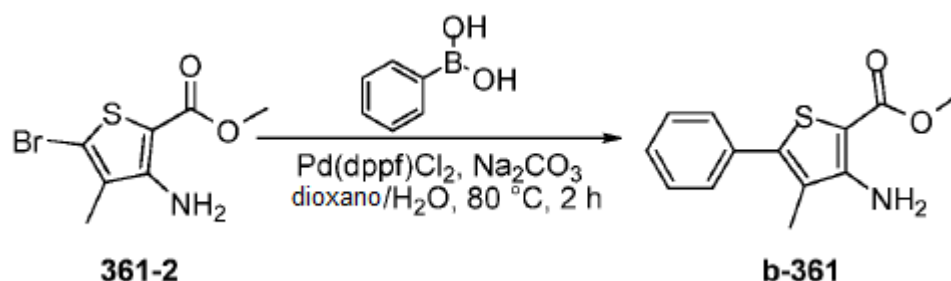
[0545] Una mezcla de **332-2** (800 mg, 3,48 mmol), ácido fenilborónico (636 mg, 5,22 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (127 mg, 0,174 mmol) y Na_2CO_3 (738 mg, 6,96 mmol) en dioxano/ H_2O (v/v = 5/1, 20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 80°C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **b-332** (700 mg, 89% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-amino-5-bromo-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (**361-2**)



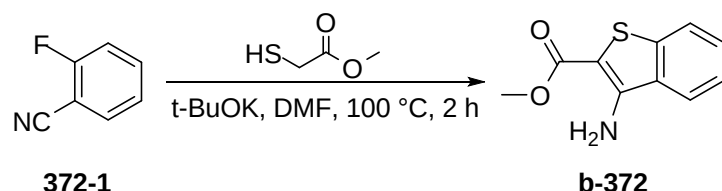
[0546] A una solución de **361-1** (2,00 g, 11,7 mmol) y AcOH (20 ml) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó Br_2 (1,96 g, 12,3 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se lavó con H_2O (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **361-2** (600 mg, 21% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 3-amino-4-metil-5-feniltiofen-2-carboxilato de metilo (**b-361**)



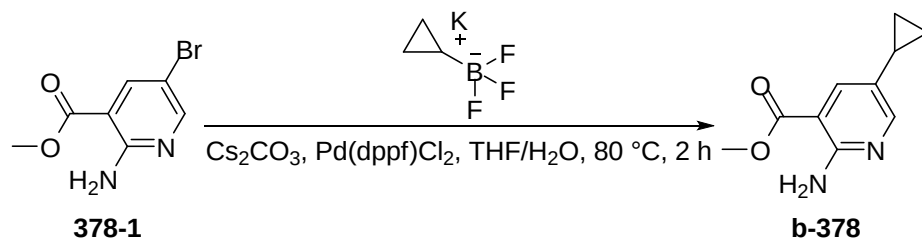
[0547] Una mezcla de **361-2** (600 mg, 2,40 mmol), ácido fenilborónico (439 mg, 3,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (87,7 mg, 0,120 mmol) y Na₂CO₃ (509 mg, 4,80 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 80 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **b-361** (200 mg, 34% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-aminobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (**b-372**)



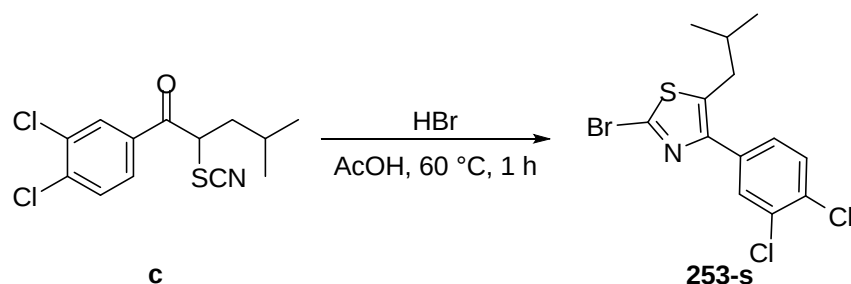
[0548] Una mezcla de **372-1** (1,00 g, 8,26 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (1,05 g, 9,91 mmol) y *t*-BuOK (1,85 g, 16,5 mmol) en DMF (10,0 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 150/1) para proporcionar **b-372** (1,20 g, 70% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-amino-5-ciclopropilnicotinato de metilo (**b-378**)



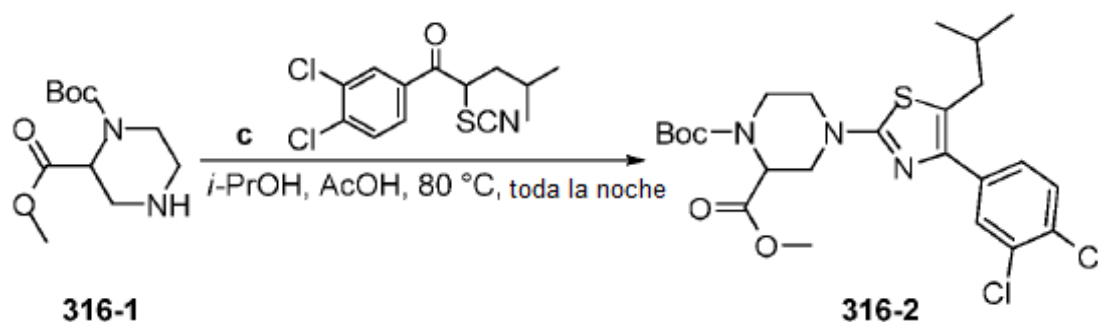
[0549] Una mezcla de **378-1** (1,00 g, 4,33 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (961 mg, 6,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (158 mg, 0,216 mmol) y Cs₂CO₃ (2,82 g, 8,66 mmol) en THF/H₂O (v/v = 5/1, 50,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 80 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **b-378** (190 mg, 23% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol (253-s)



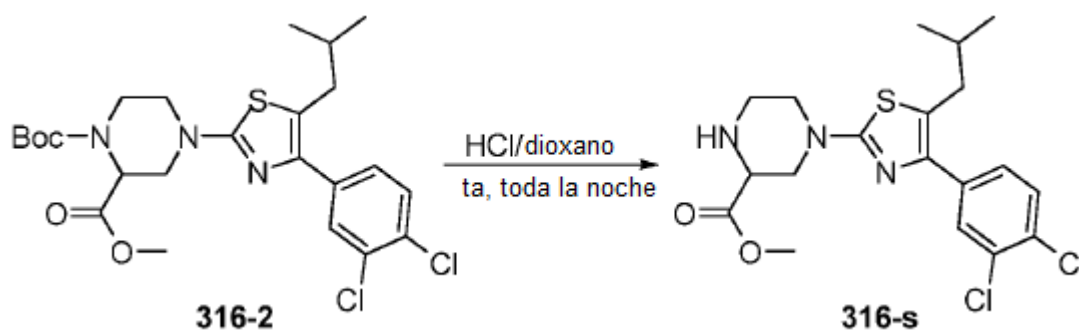
[0550] Una mezcla de **c** (3,10 g, 10,3 mmol) en HBr (2,0 M en AcOH, 20,0 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **253-s** (3,30 g, 88% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil 2-metilo (316-2)



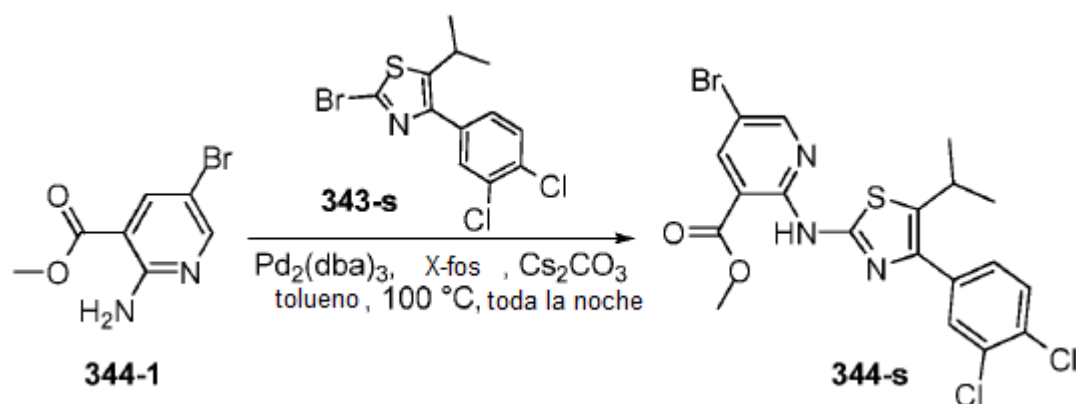
[0551] Una mezcla de **316-1** (1,00 g, 4,09 mmol), AcOH (491 mg, 8,19 mmol) y **c** (1,24 g, 4,09 mmol) en *i*-PrOH (10,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **316-2** (2,00 g, 92% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**316-s**)



[0552] Una mezcla de **316-2** (2,00 g, 0,401 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 30,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se filtró y el sólido se secó para proporcionar **316-s** (1,20 g, 74% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

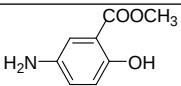
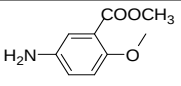
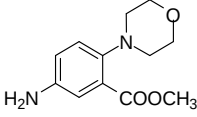
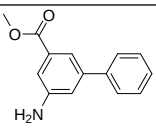
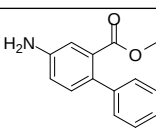
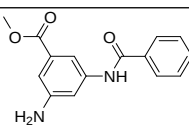
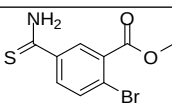
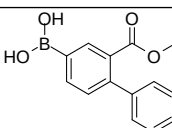
Síntesis de 5-bromo-2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)nicotinato de metilo (**344-s**)



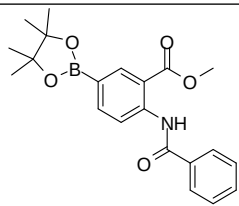
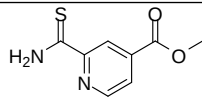
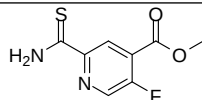
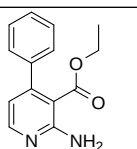
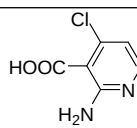
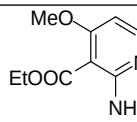
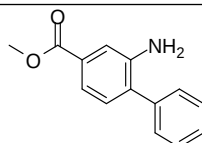
[0553] Una mezcla de **344-1** (500 mg, 2,16 mmol), **343-s** (760 mg, 2,16 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40,3 mg, 0,0432 mmol), X-phos (31,3 mg, 0,0541 mmol) y Cs_2CO_3 (1,41 g, 4,33 mmol) en tolueno (20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100°C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **344-s** (420 mg, 39% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

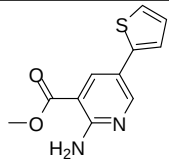
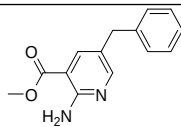
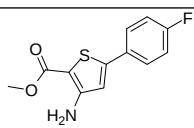
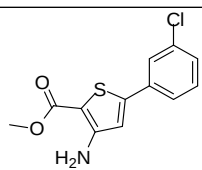
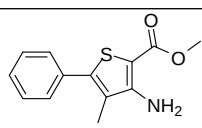
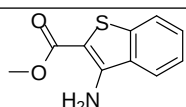
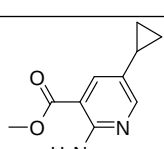
Esquema 2: Datos de caracterización para los Compuestos

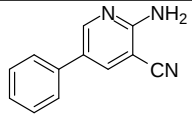
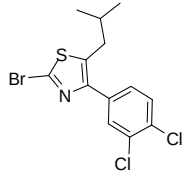
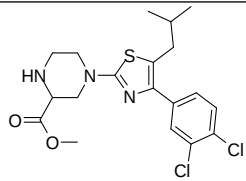
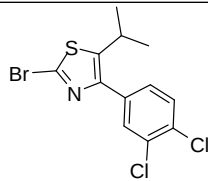
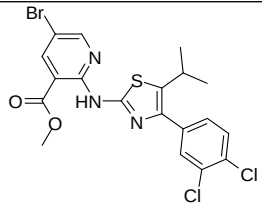
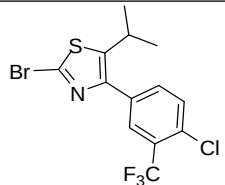
#	Estructura química	LCMS
b-244		Método C , La pureza es 84,1%, $R_t = 1,474$ min; MS Calc.:345,1; MS Hallada: 346,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
b-250		Método C , La pureza es 85,9%, $R_t = 0,387$ min; MS Calc.:124,1; MS Hallada: 125,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
b-257		Método C , La pureza es 73,9%, $R_t = 1,843$ min; MS Calc.:393,2; MS Hallada: 394,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

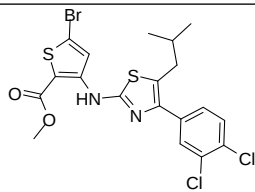
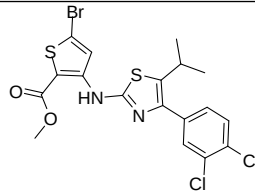
#	Estructura química	LCMS
b-260		Método A , La pureza es 98,5%, Rt = 0,340 min; MS Calc.:167,1; MS Hallada: 168,4 [M + H] ⁺ .
b-263		Método A , La pureza es 98,5%, Rt = 0,303 min; MS Calc.:181,1; MS Hallada: 182,4 [M + H] ⁺ .
b-264		Método A , La pureza es 81,3%, Rt = 0,430 min; MS Calc.:236,1; MS Hallada: 237,4 [M + H] ⁺ .
b-268		Método A , La pureza es 99,3%, Rt = 0,641 min; MS Calc.:227,1; MS Hallada: 228,4 [M + H] ⁺ .
b-269		Método C , La pureza es 98,0%, Rt = 1,752 min; MS Calc.:227,1; MS Hallada: 228,3 [M + H] ⁺ .
b-270		Método A , La pureza es 51,5%, Rt = 0,525 min; MS Calc.:270,1; MS Hallada: 271,2 [M + H] ⁺ .
b-287		Método B , La pureza es 98,5%, Rt = 1,612 min; MS Calc.:273,0; MS Hallada: 274,0 [M + H] ⁺ .
b-288		Método B , La pureza es 79,3%, Rt = 1,646 min; MS Calc.:256,1; MS Hallada: 257,2 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
b-289		Método B , La pureza es 35,8%, Rt = 1,618 min; MS Calc.:339,2; MS Hallada: 340,3 [M + H] ⁺ .
b-290		Método C , La pureza es 69,4%, Rt = 2,407 min; MS Calc.:330,1; Sin MS hallada.
b-291		Método B , La pureza es 90,8%, Rt = 2,128 min; MS Calc.:427,2; MS Hallada: 428,2 [M + H] ⁺ .
b-292		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,86–0,91 (9H, m), 1,10–1,15 (5H, m), 1,30–1,39 (10H, m), 1,51–1,59 (6H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 3,2 Hz).
b-294		Método B , La pureza es 54,6%, Rt = 0,985 min; MS Calc.:146,1; MS Hallada: 147,3 [M + H] ⁺ .
b-295		Método B La pureza es 48,1%, Rt = 1,512 min; MS Calc.:250,2; MS Hallada: 251,3 [M + H] ⁺ .
b-299		Método C , La pureza es 97,8%, Rt = 2,245 min; MS Calc.:222,1; Sin MS hallada.
b-300		Método B , La pureza es 90,1%, Rt = 1,768 min; MS Calc.:219,1; MS Hallada: 220,1 [M + H] ⁺ .

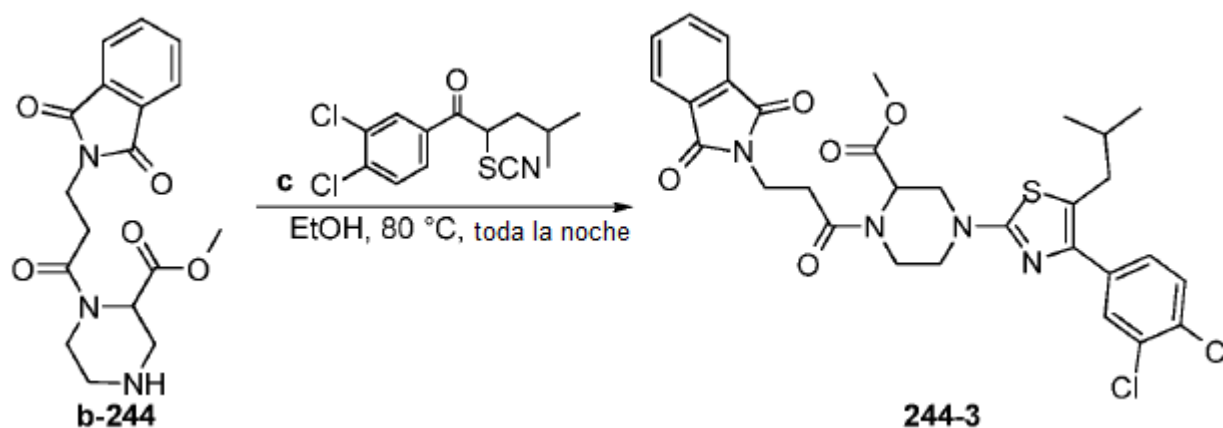
#	Estructura química	LCMS
b-301		Método C , La pureza es 80,6%, Rt = 2,302 min; MS Calc.:381,2; MS Hallada: 382,2 [M + H] ⁺ .
b-302		Método B , La pureza es 88,7%, Rt = 1,488 min; MS Calc.:196,0; MS Hallada: 197,1 [M + H] ⁺ .
b-306		Método B , La pureza es 72,2%, Rt = 1,523 min; MS Calc.:214,0; MS Hallada: 215,1 [M + H] ⁺ .
b-309		Método B , La pureza es 92,1%, Rt = 1,459 min; MS Calc.:242,1; MS Hallada: 243,3 [M + H] ⁺ .
b-310		Sin datos de MS.
b-313		Sin datos de MS.
b-332		Método A , La pureza es 99,5%, Rt = 0,707 min; MS Calc.:227,1; MS Hallada: 228,4 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
b-348		Método C , La pureza es 81,1%, Rt = 2,308 min; MS Calc.:234,1; MS Hallada: 235,0 [M + H] ⁺ .
b-349		Método B , La pureza es 69,9%, Rt = 1,475 min; MS Calc.:242,1; MS Hallada: 243,3 [M + H] ⁺ .
b-357		Método C , La pureza es 51,7%, Rt = 1,151 min; MS Calc.:272,1; MS Hallada: 273,1 [M + H] ⁺ .
b-358		Método A , La pureza es 95,6%, Rt = 0,510 min; MS Calc.:239,1; MS Hallada: 240,0 [M + H] ⁺ .
b-361		Método B , La pureza es 75,1%, Rt = 2,559 min; MS Calc.:247,1; MS Hallada: 248,2 [M + H] ⁺ .
b-372		Método A , La pureza es 100%, Rt = 0,696 min; MS Calc.:207,0; MS Hallada: 208,3 [M + H] ⁺ .
b-378		Método A , La pureza es 82,4%, Rt = 0,426 min; MS Calc.:192,1; MS Hallada: 193,4 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
b-380		Método A , La pureza es 85,8%, Rt = 0,595 min; MS Calc.:195,1; MS Hallada: 196,3 [M + H] ⁺ .
253-s		Método B , La pureza es 96,3%, Rt = 2,508 min; MS Calc.:363,0; MS Hallada: 364,0 [M + H] ⁺ .
316-s		Método B , La pureza es 93,4%, Rt = 1,951 min; MS Calc.:427,1; MS Hallada: 428,1 [M + H] ⁺ .
343-s		Método A , La pureza es 91,2%, Rt = 1,055 min; MS Calc.:349,0; MS Hallada: 350,0 [M + H] ⁺ .
344-s		Método B , La pureza es 83,8%, Rt = 2,577 min; MS Calc.:499,0; MS Hallada: 500,0 [M + H] ⁺ .
346-s		Método B , La pureza es 94,3%, Rt = 2,406 min; MS Calc.:383,0; MS Hallada: 384,0 [M + H] ⁺ .

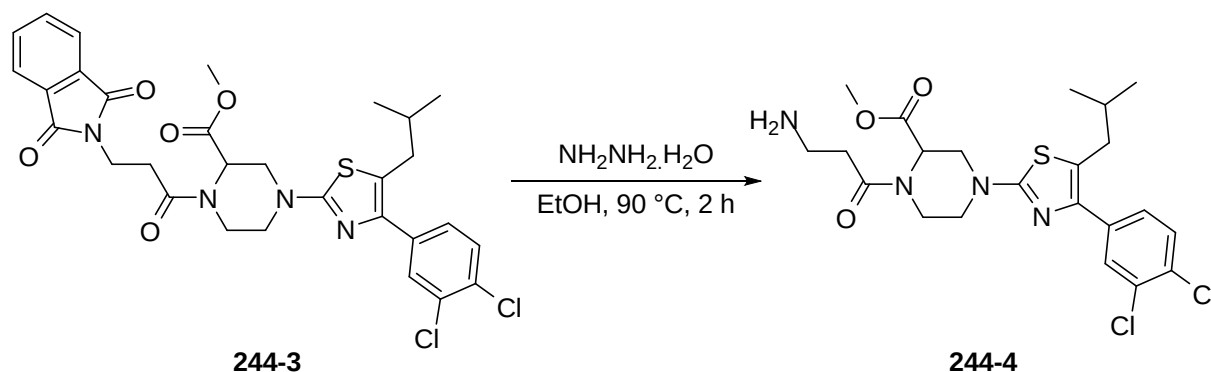
#	Estructura química	LCMS
356-s		Método B , La pureza es 84,8%, Rt = 2,916 min; MS Calc.:498,0; Sin MS hallada.
366-s		Sin datos de MS.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoil)piperazin-2-carboxilato de metilo (244-3)



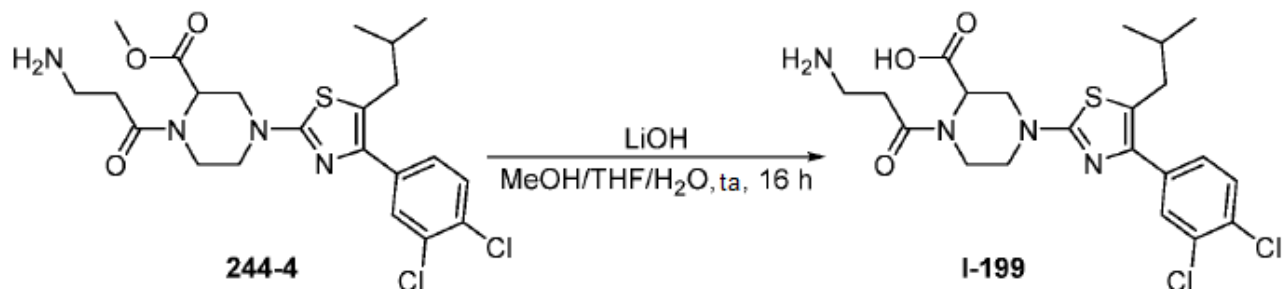
- 5 [0554] Una mezcla de **b-244** (160 mg, 0,463 mmol) y **c** (140 mg, 0,463 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **244-3** (200 mg, 69% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

10 **Síntesis de 1-(3-aminopropanoil)-4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (244-4)**



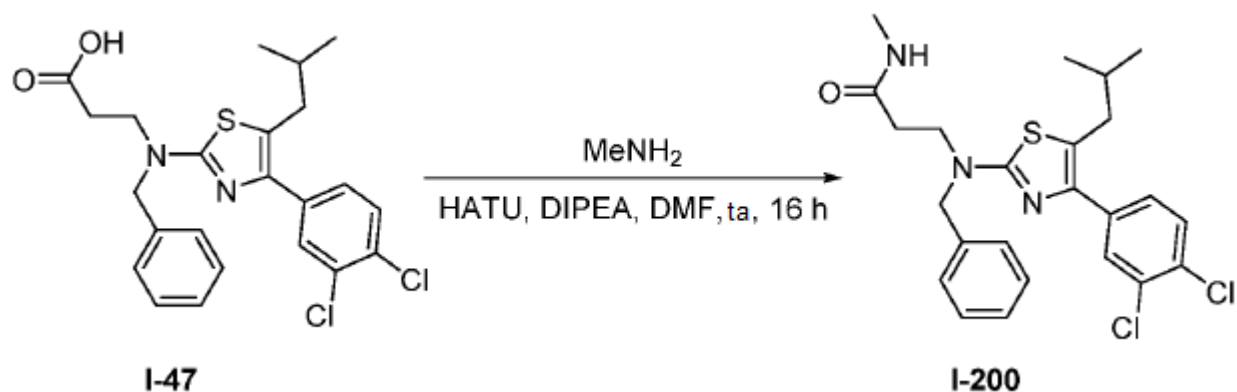
[0555] Una mezcla de **244-3** (200 mg, 0,318 mmol) e hidrazina hidrato (31,8 mg, 0,635 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **244-4** (150 mg, 95% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 1-(3-aminopropanoil)-4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxílico (I-199)



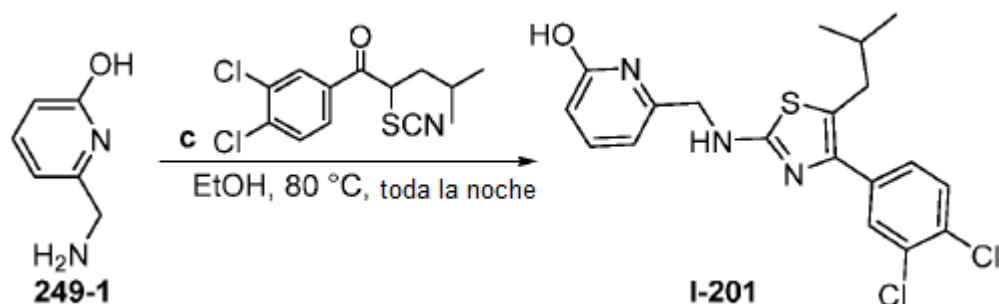
[0556] A una solución de **244-4** (150 mg, 0,300 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,375 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (30,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-199** (10,0 mg, 6,9% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)-N-metilpropanamida (I-200)



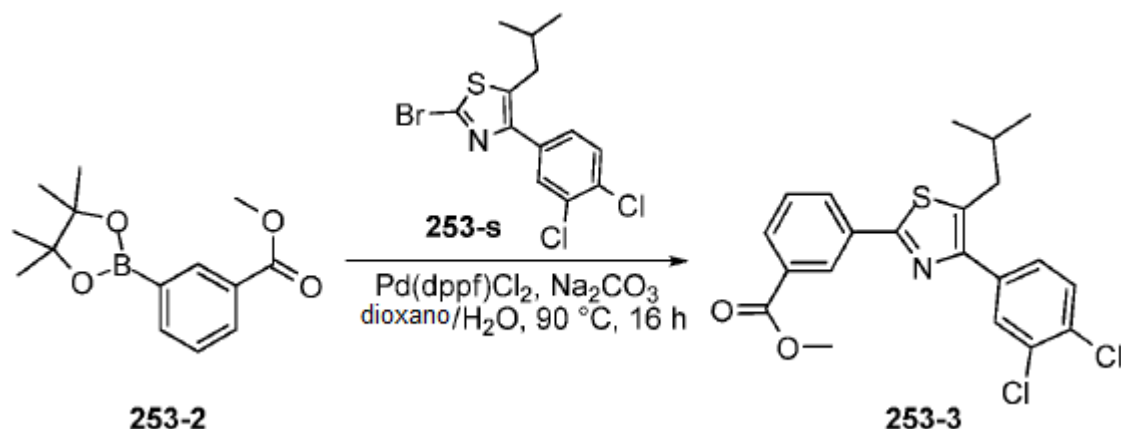
[0557] Una mezcla de **I-47** (100 mg, 0,216 mmol), metilamina (8,04 mg, 0,259 mmol), HATU (164 mg, 0,432 mmol) y DIPEA (83,5 mg, 0,647 mmol) en DMF (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (20,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (30,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (20,0 ml x 2) y salmuera (20,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-200** (10,0 mg, 9,7% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 6-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)piridin-2-ol (**I-201**)



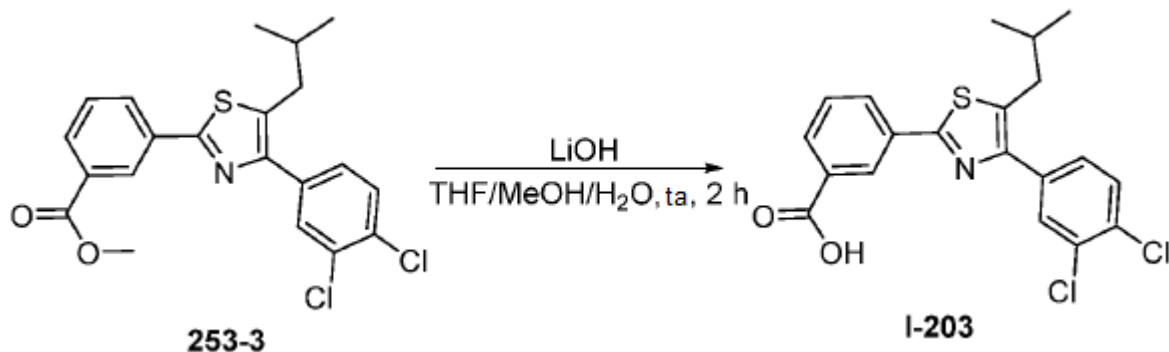
[0558] Una mezcla de **249-1** (28,0 mg, 0,226 mmol) y **c** (68,2 mg, 0,226 mmol) en EtOH (2,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-201** (15,0 mg, 16% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)benzoato de metilo (**253-3**)



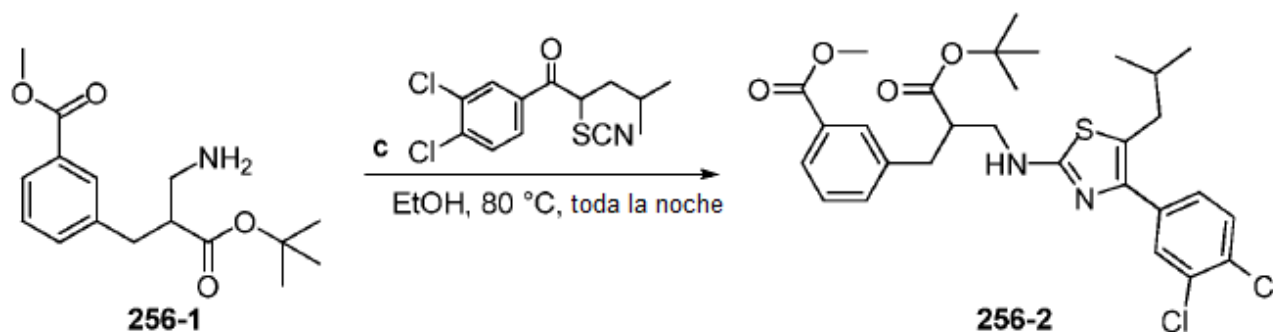
[0559] Una mezcla de **253-2** (100 mg, 0,382 mmol), **253-s** (139 mg, 0,382 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13,9 mg, 0,0191 mmol) y Na₂CO₃ (80,9 mg, 0,763 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 2,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **253-3** (80 mg, 50% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)benzoico (**I-203**)



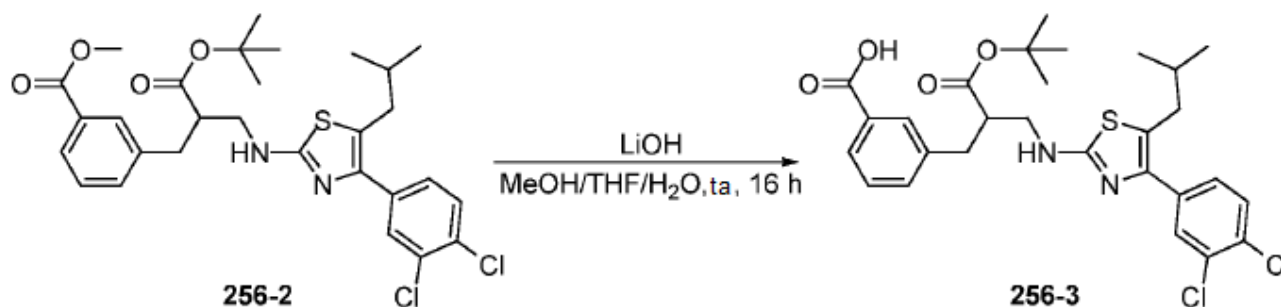
[0560] A una solución de **253-3** (80,0 mg, 0,190 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,238 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por recristalización para proporcionar **I-203** (30,0 mg, 39% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(3-ter-butoxi-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)-3-oxopropil)benzoato de metilo (**256-2**)



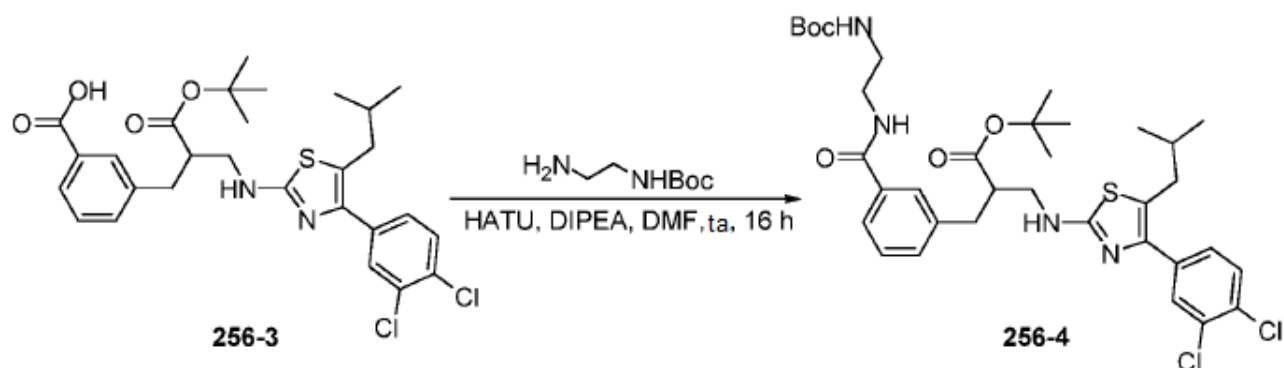
[0561] Una mezcla de **256-1** (1,00 g, 3,41 mmol) y **c** (1,03 g, 3,41 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **256-2** (900 mg, 46% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(3-*ter*-butoxi-2-((4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)metil)-3-oxopropil)benzoico (256-3)



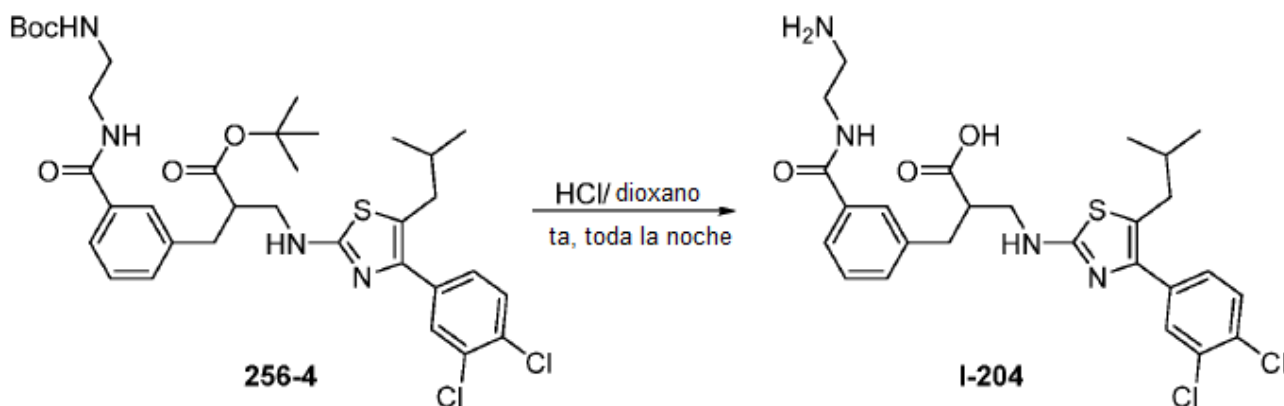
[0562] A una solución de **256-2** (900 mg, 1,56 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 1,95 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (30,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar **256-3** (700 mg, 80% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(3-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)bencil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoato de *ter*-butilo (**256-4**)



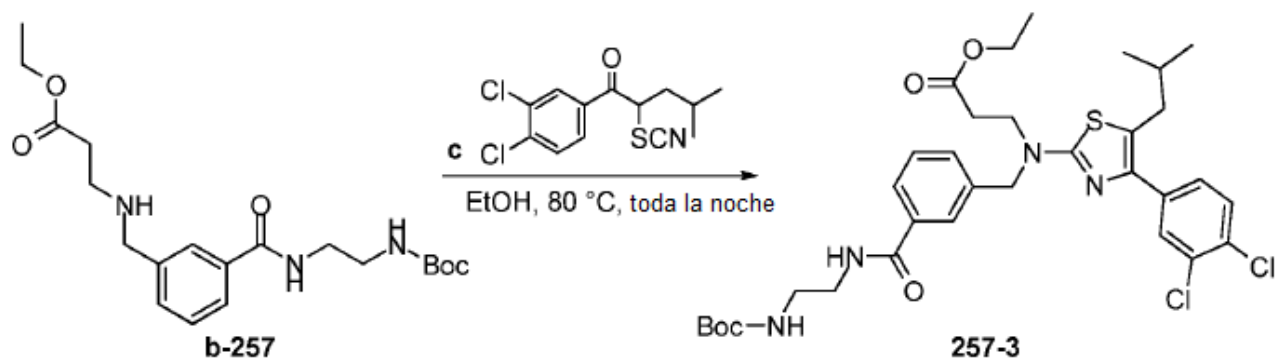
[0563] Una mezcla de **256-3** (100 mg, 0,177 mmol), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (34,1 mg, 0,213 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol) y DIPEA (68,7 mg, 0,532 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **256-4** (100 mg, 80% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido etil 2-(3-(2-aminoetilcarbamoil)bencil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)propanoico (I-204)



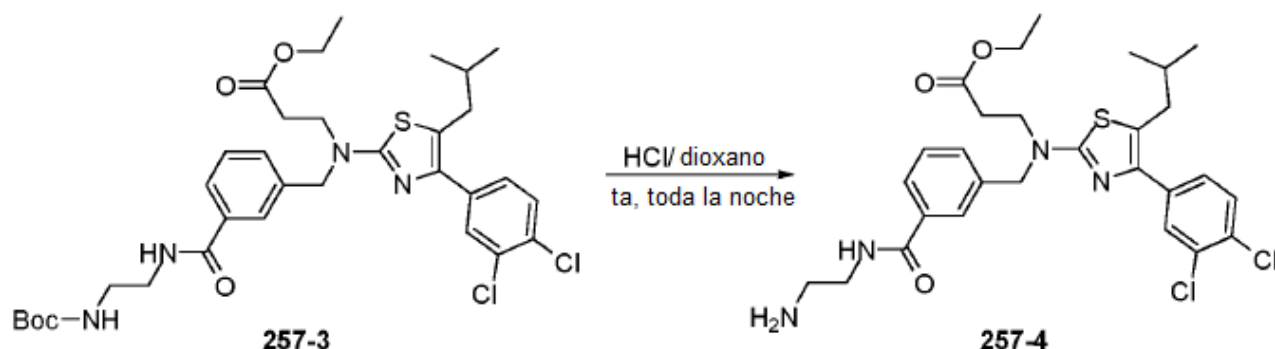
[0564] Una mezcla de **256-4** (100 mg, 0,142 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-204** (20,0 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-((3-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)bencil)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (257-3)



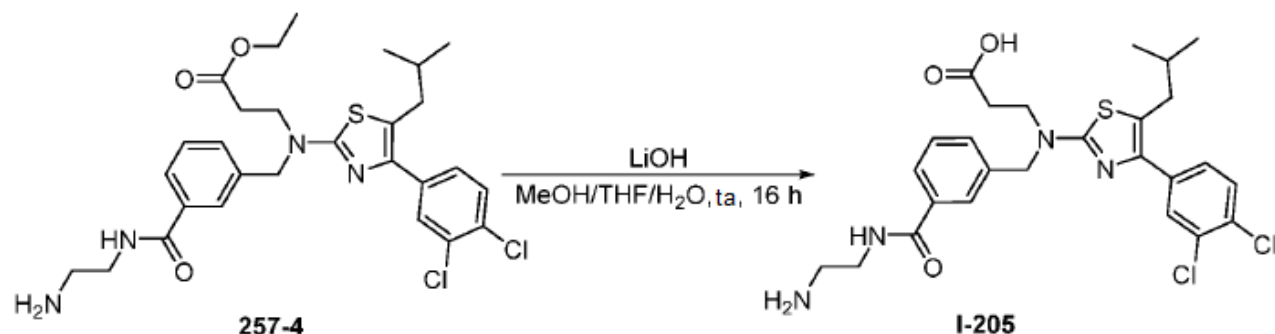
[0565] Una mezcla de **b-257** (400 mg, 1,02 mmol) y **c** (307 mg, 1,02 mmol) en EtOH (10,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **257-3** (180 mg, 26% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

5 **Síntesis de 3-((3-(2-aminoetilcarbamoyl)benzyl)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoato de etilo (257-4)**



[0566] Una mezcla de **257-3** (180 mg, 0,401 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se filtró y el sólido se secó para proporcionar **257-4** (60,0 mg, 39% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

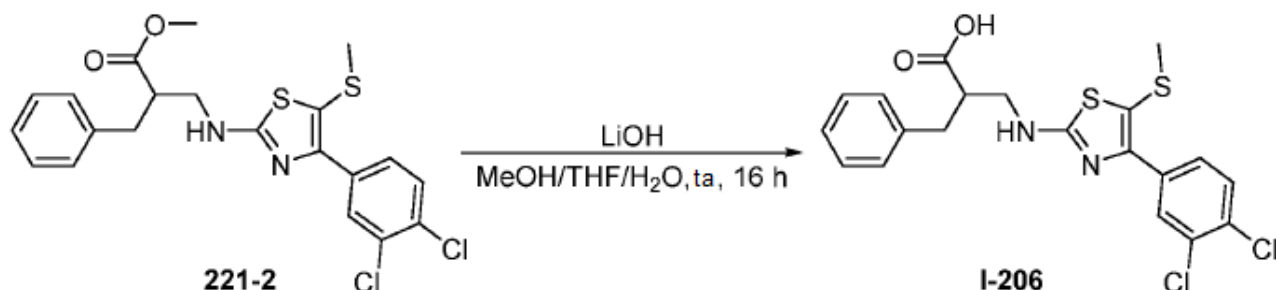
10 **Síntesis de ácido 3-((3-(2-aminoetilcarbamoyl)benzyl)(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanoico (I-205)**



[0567] A una solución de **241-1** (60,0 mg, 0,104 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,130 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

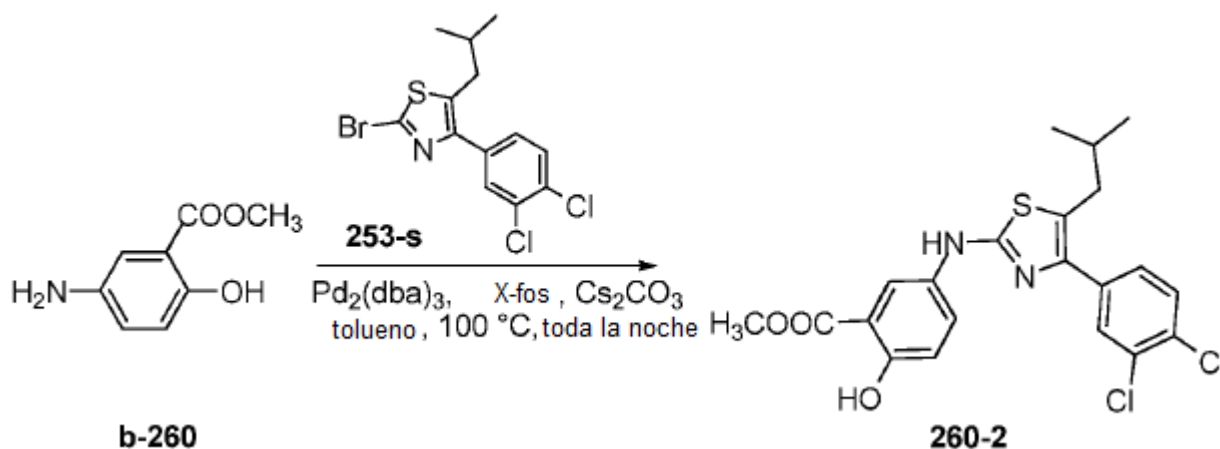
Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-205** (20,0 mg, 35% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-bencil-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(metiltio)tiazol-2-ilamino)propanoico (I-206)



[0568] A una solución de **221-2** (100 mg, 0,214 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 3,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,267 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-206** (20,0 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

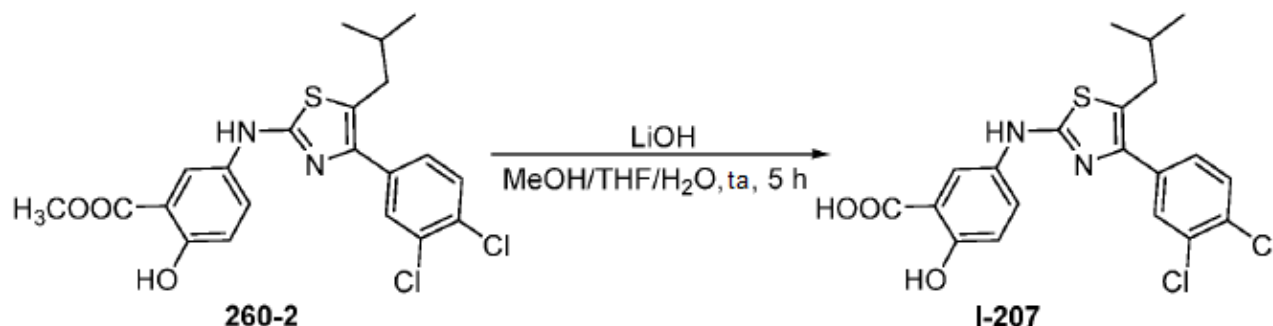
Síntesis de 5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-hidroxibenzoato de metilo (260-2)



[0569] Una mezcla de **b-260** (200 mg, 1,20 mmol), **253-s** (437 mg, 1,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (22,3 mg, 0,0239 mmol), X-phos (17,3 mg, 0,0299 mmol) y Cs₂CO₃ (780 mg, 2,39 mmol) en tolueno (20,0 ml)

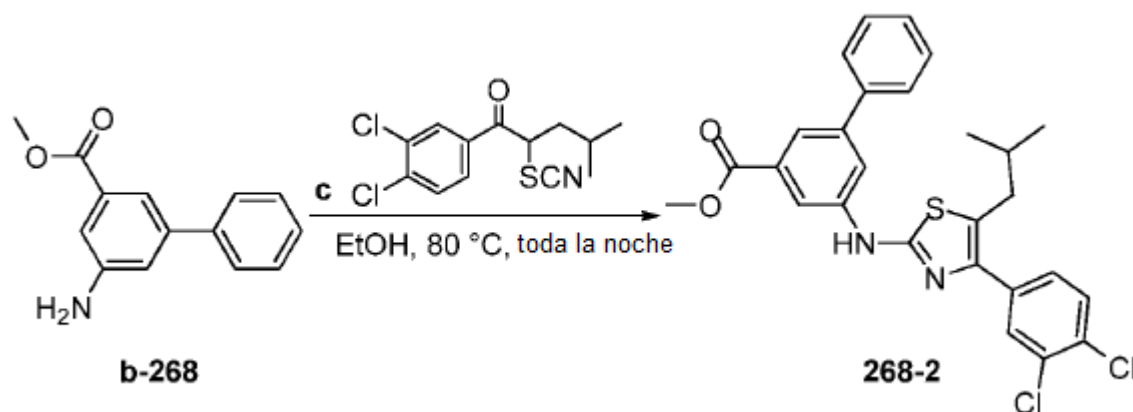
se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **260-2** (220 mg, 41% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-2-hidroxibenzoico (I-207)



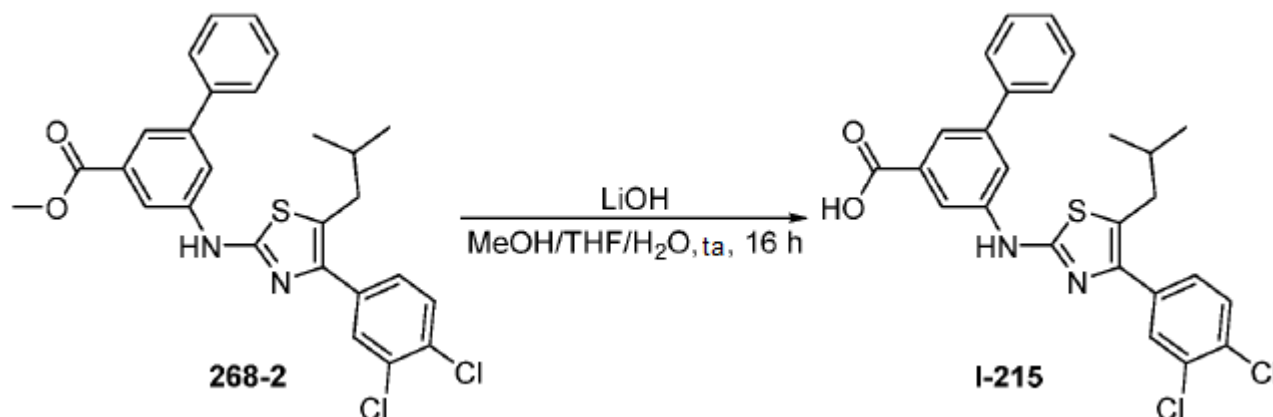
[0570] A una solución de **260-2** (220 mg, 0,487 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,609 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (30,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-207** (5,00 mg, 2,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)bifenil-3-carboxilato de metilo (268-2)



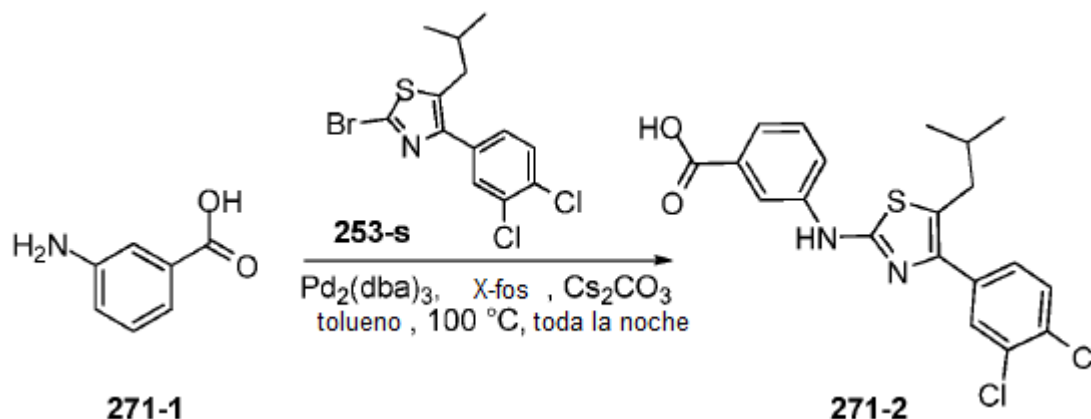
[0571] Una mezcla de **b-268** (145 mg, 0,638 mmol) y **c** (193 mg, 0,638 mmol) en EtOH (2,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **268-2** (200 mg, 61% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)bifenil-3-carboxílico (I-215)



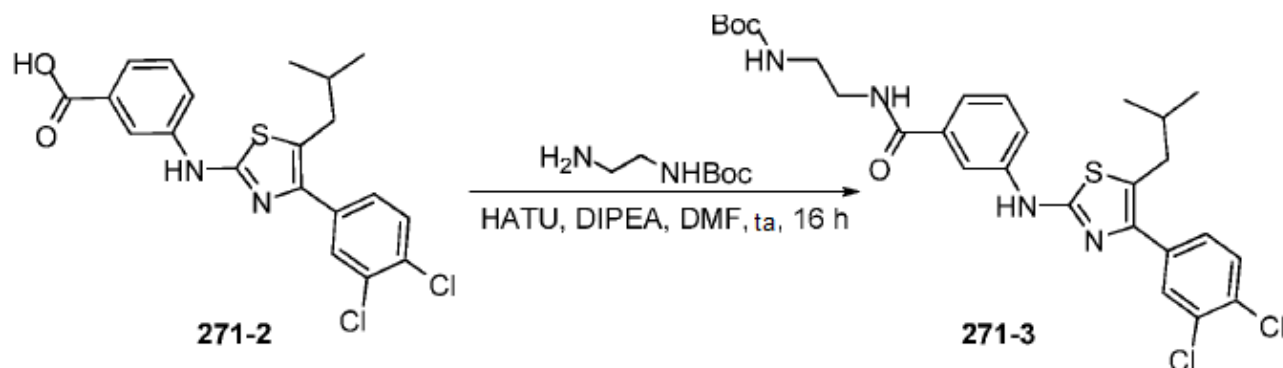
[0572] A una solución de **268-2** (200 mg, 0,391 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se
 5 agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,489 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (20,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por recristalización para proporcionar **I-215** (110 mg, 57% de rendimiento) en
 10 forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzoico (271-2)



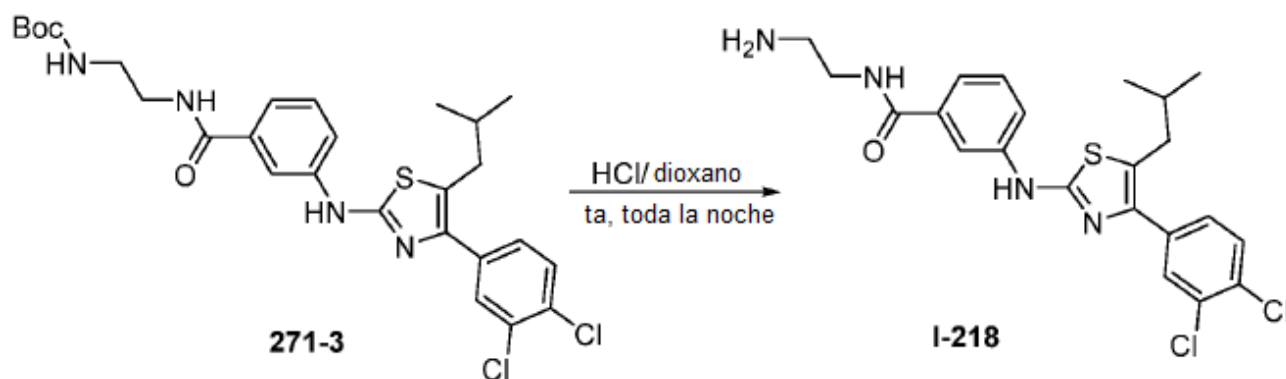
[0573] Una mezcla de **271-1** (200 mg, 1,46 mmol), **253-s** (532 mg, 1,46 mmol), Pd₂(dba)₃ (27,1 mg, 0,0291 mmol), X-phos (21,1 mg, 0,0364 mmol) y Cs₂CO₃ (949 mg, 2,91 mmol) en tolueno (30,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para proporcionar **271-2** (150 mg, 24% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzamido)etilcarbamato

de *ter*-butilo (**271-3**)

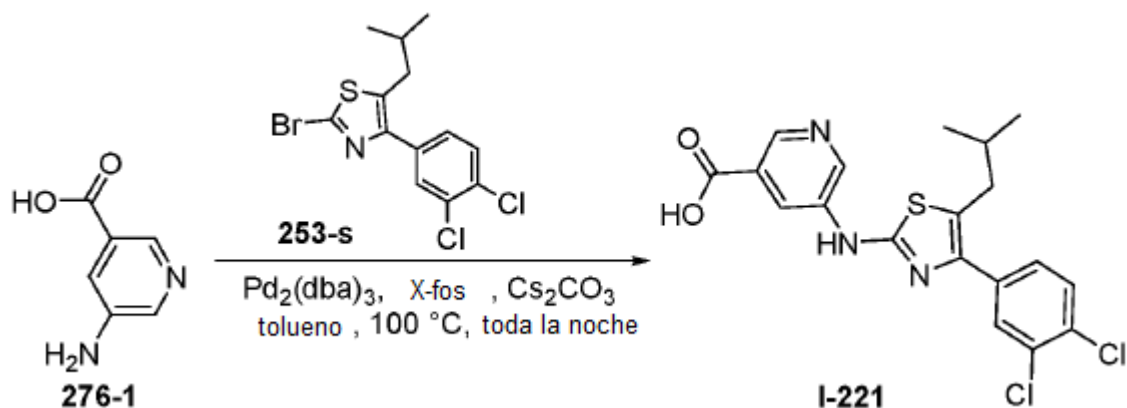
[0574] Una mezcla de **271-2** (150 mg, 0,356 mmol), 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (68,4 mg, 0,427 mmol), HATU (271 mg, 0,712 mmol) y DIPEA (138 mg, 1,07 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (30 ml x 2) y salmuera (30 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **271-3** (80,0 mg, 40% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de *N*-(2-aminoetil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)benzamida (I-218)



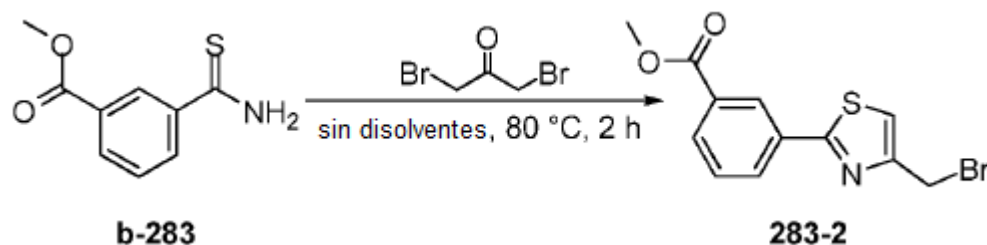
[0575] Una mezcla de **271-3** (80,0 mg, 0,142 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-218** (10,0 mg, 15% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)nicotínico (I-221)



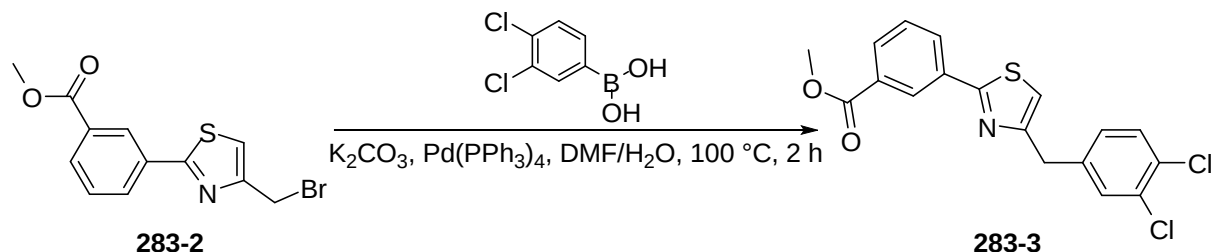
[0576] Una mezcla de **276-1** (41,6 mg, 0,301 mmol), **253-s** (100 mg, 0,274 mmol), Pd₂(dba)₃ (51,2 mg, 0,0548 mmol), X-phos (39,6 mg, 0,0685 mmol) y Cs₂CO₃ (179 mg, 0,548 mmol) en tolueno (2,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-221** (8,00 mg, 6,9% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(4-(bromometil)thiazol-2-il)benzoato de metilo (**283-2**)



[0577] Una mezcla de **b-283** (550 mg, 2,56 mmol) y 1,3-dibromopropan-2-ona (10 ml) se agitó sin solvente a 80 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se disolvió con EtOAc (150 ml), luego se lavó con H₂O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **283-2** (680 mg, 77% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

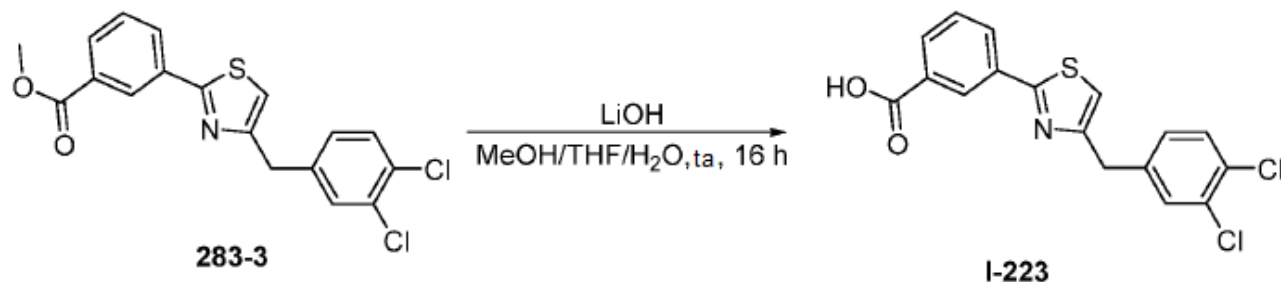
Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorobencil)thiazol-2-il)benzoato de metilo (**283-3**)



[0578] Una mezcla de **283-2** (680 mg, 2,18 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (623 mg, 3,27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50,4 mg, 0,0436 mmol) y K₂CO₃ (601 mg, 4,36 mmol) en DMF/H₂O (v/v = 10/1,

22,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (200 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **283-3** (255 mg, 31% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

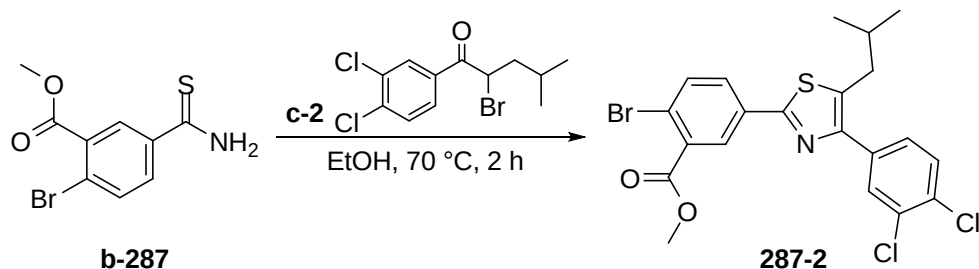
Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorobencil)tiazol-2-il)benzoico (I-223)



[0579] A una solución de **283-3** (55,0 mg, 0,145 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,182 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

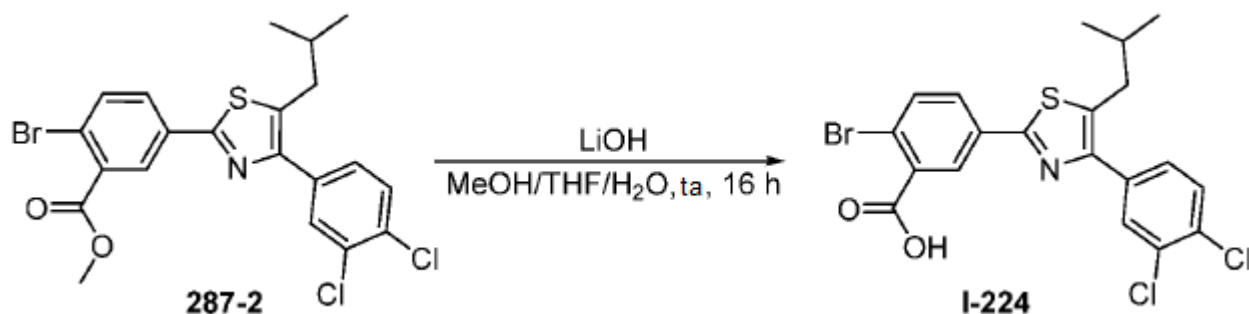
Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-223** (26,0 mg, 49% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-bromo-5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)benzoato de metilo (287-2)



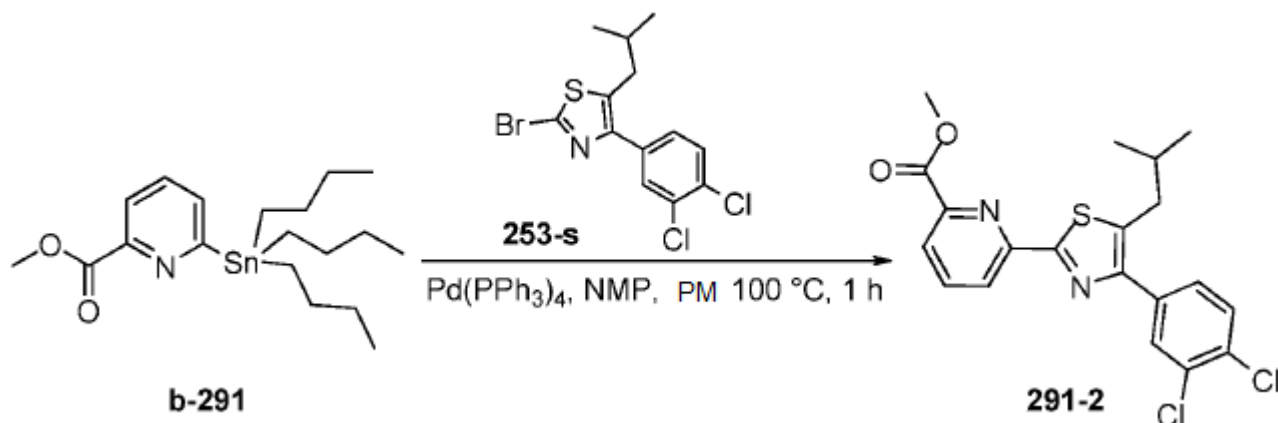
[0580] Una mezcla de **b-287** (200 mg, 0,730 mmol) y **c-2** (248 mg, 0,766 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **287-2** (100 mg, 27% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de ácido 2-bromo-5-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)benzoico (I-224)



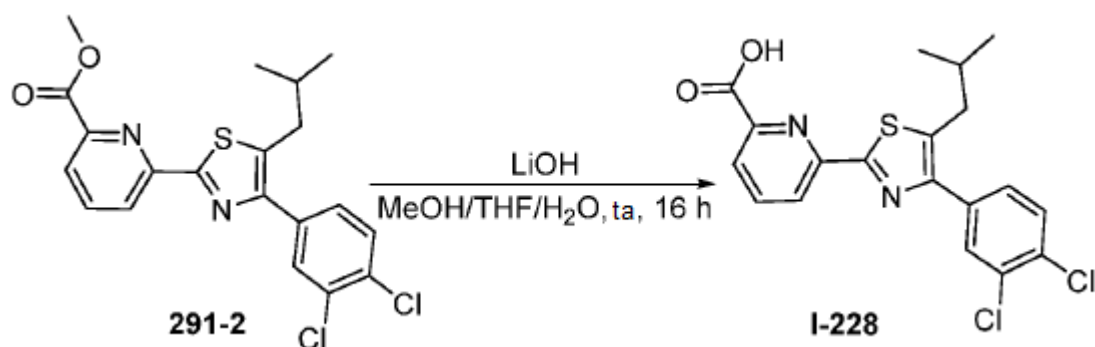
[0581] A una solución de **287-2** (100 mg, 0,200 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,250 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-224** (60,0 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 6-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)picolinato de metilo (**291-2**)



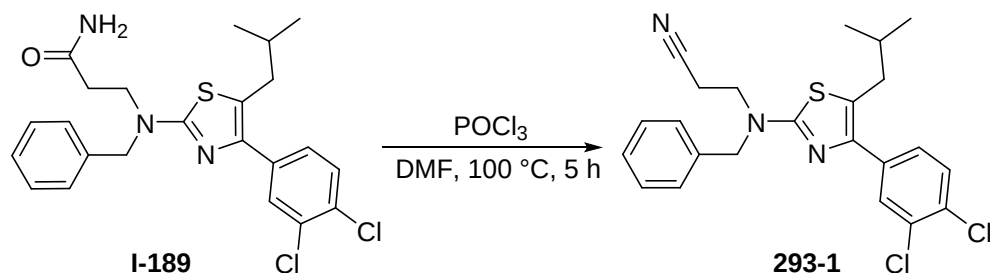
[0582] Una mezcla de **b-291** (390 mg, 0,915 mmol), **253-s** (400 mg, 1,10 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21,2 mg, 0,0183 mmol) en NMP (5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C bajo microondas durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (80 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **291-2** (300 mg, 65% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 6-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)picolínico (**I-228**)



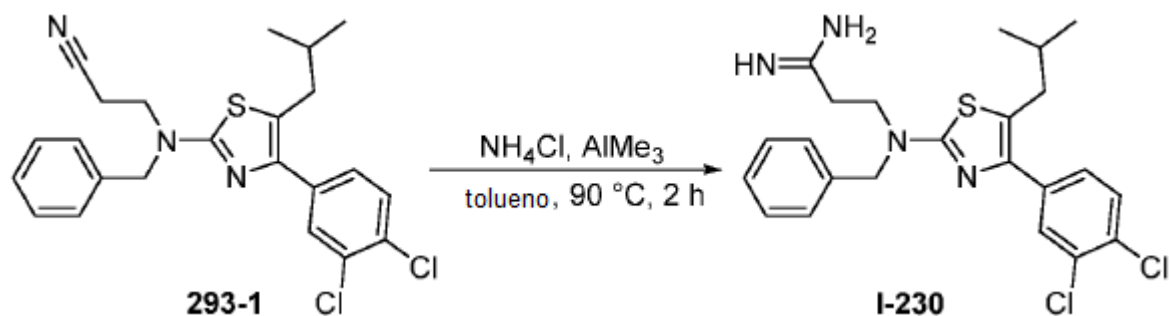
[0583] A una solución de **291-2** (300 mg, 0,712 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,890 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-228** (50,0 mg, 17% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanonitrilo (**293-1**)



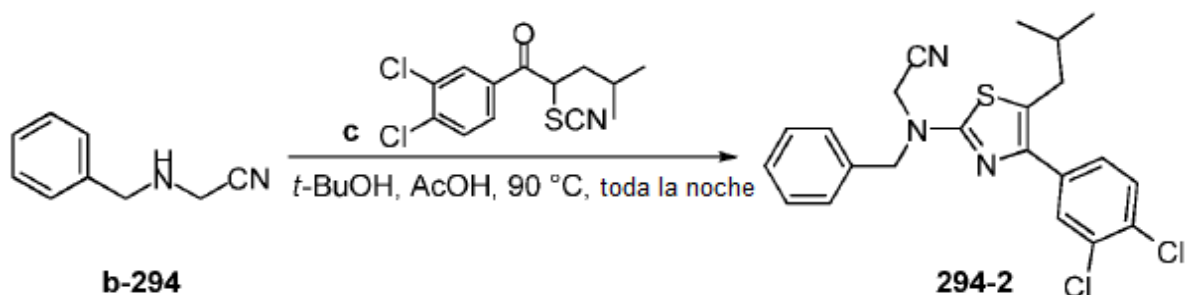
[0584] A una solución de **I-189** (120 mg, 0,259 mmol) en DMF (1,0 ml) se agregó POCl₃ (0,20 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30 ml x 2) y salmuera (30 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **293-1** (40,0 mg, 35% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)propanimidamida (**I-230**)



[0585] A una solución de **293-1** (40,0 mg, 0,090 mmol) y NH_4Cl (9,63 mg, 0,180 mmol) en tolueno (1,0 ml) se agregó AlMe_3 (1,0 M en tolueno, 0,45 ml, 0,450 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-230** (10,0 mg, 24% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)acetonitrilo (**294-2**)



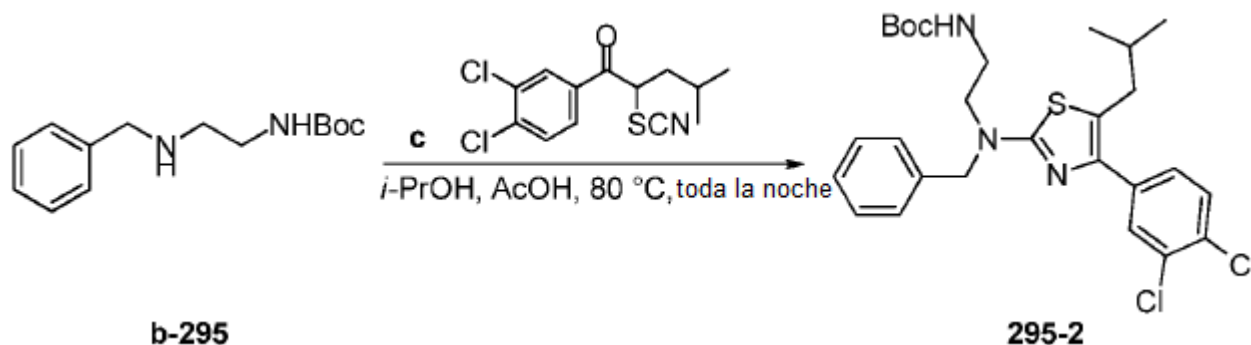
[0586] Una mezcla de **b-294** (600 mg, 4,10 mmol), **c** (1,24 g, 4,10 mmol) y AcOH (492 mg, 8,20 mmol) en *t*-BuOH (5,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **294-2** (1,10 g, 62% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)acetimidamida (**I-231**)



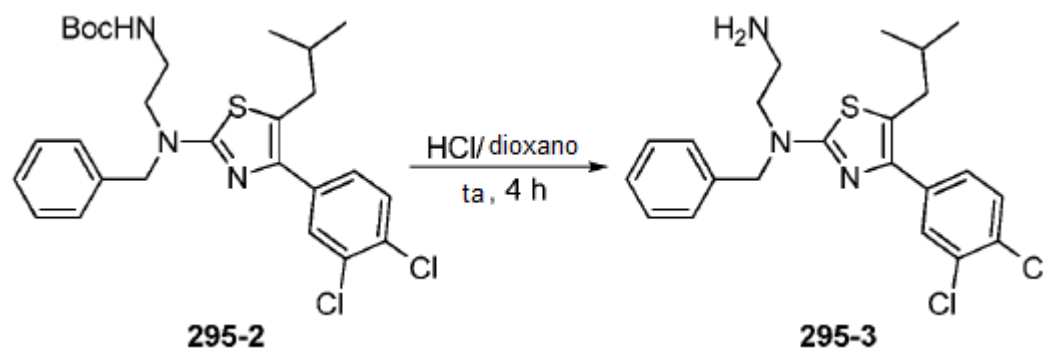
[0587] Una mezcla de **294-2** (50,0 mg, 0,116 mmol) en NH_3 (7,0 M en MeOH, 3,0 ml) se agitó sellada a 50 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-231** (18,0 mg, 35% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino.

Síntesis de 2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)etilcarbamato de *ter*-butilo (295-2)



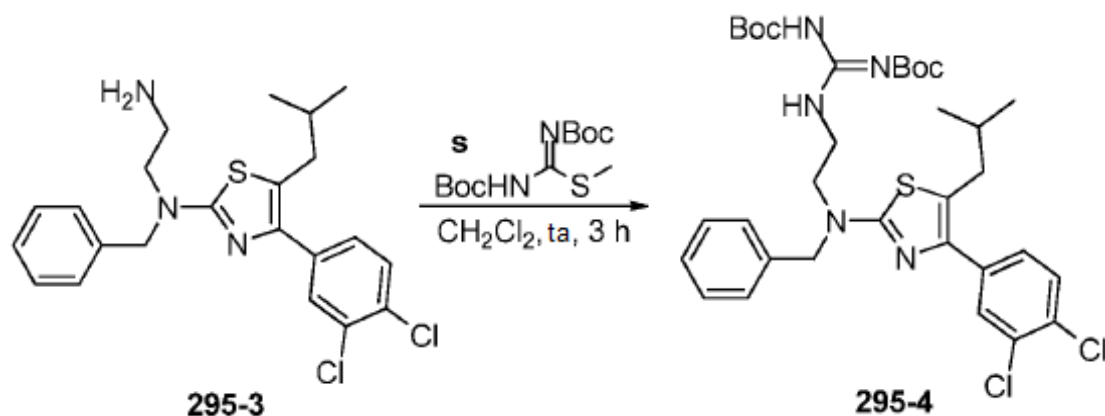
[0588] Una mezcla de **b-295** (550 mg, 2,20 mmol), **c** (664 mg, 2,20 mmol) y AcOH (264 mg, 4,39 mmol) en *i*-PrOH (5,0 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **295-2** (350 mg, 30% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de *N*¹-bencil-*N*¹-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)etano-1,2-diamina (295-3)



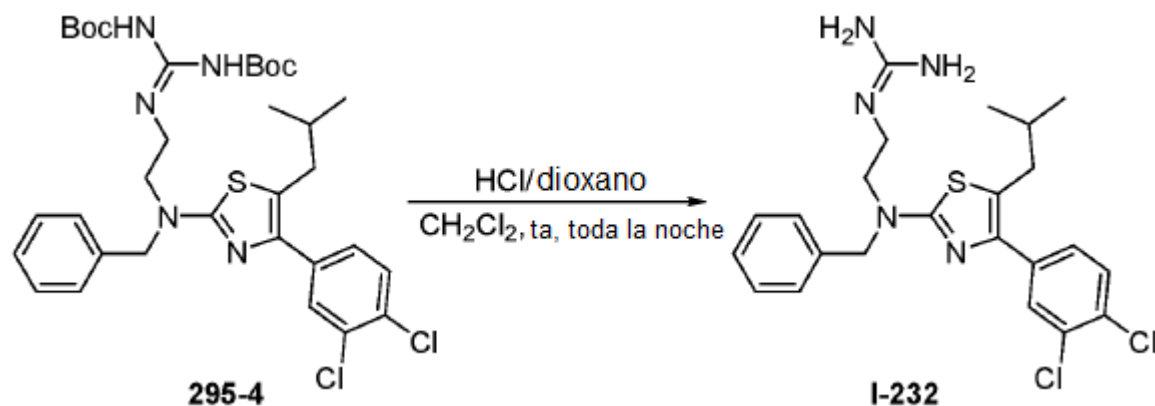
[0589] Una mezcla de **295-2** (350 mg, 0,655 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se completó, se filtró y el sólido se secó para proporcionar **295-3** (270 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-10,10-dimetil-8-oxo-1-fenilo-9-oxa-2,5,7-triazaundecan-6-ilidencarbamato de *ter*-butilo (295-4)



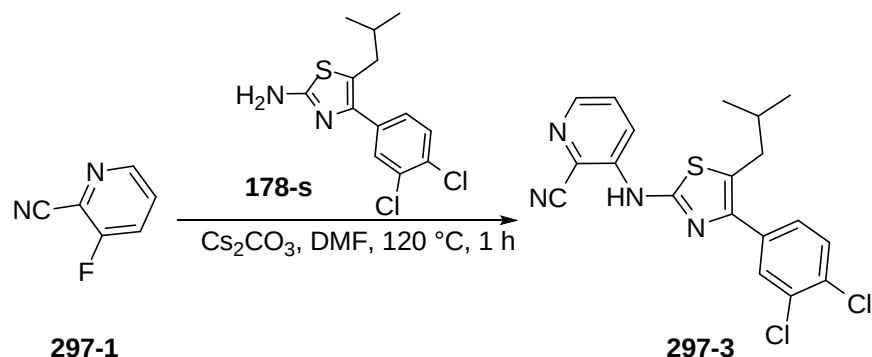
[0590] Una mezcla de **295-3** (270 mg, 0,622 mmol) y **s** (199 mg, 0,684 mmol) en CH_2Cl_2 (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con CH_2Cl_2 (2,0 ml x 2) y se secó para proporcionar **295-4** (310 mg, 74% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(2-(bencil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)etil)guanidina (**I-232**)



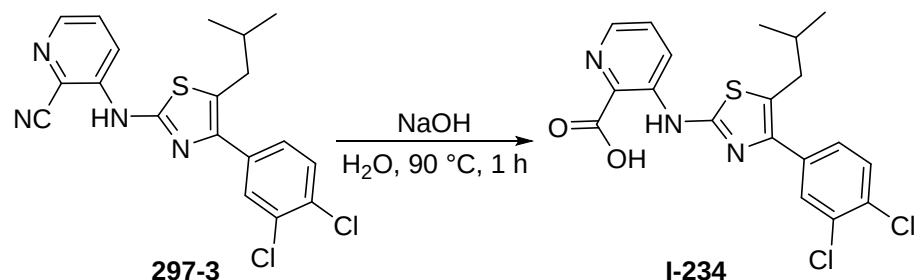
[0591] Una mezcla de **295-4** (310 mg, 0,655 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,0 ml) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se filtró y el sólido se purificó por lavado con EtOAc (2,0 ml x 3) para proporcionar **I-232** (120 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)picolinonitrilo (**297-3**)



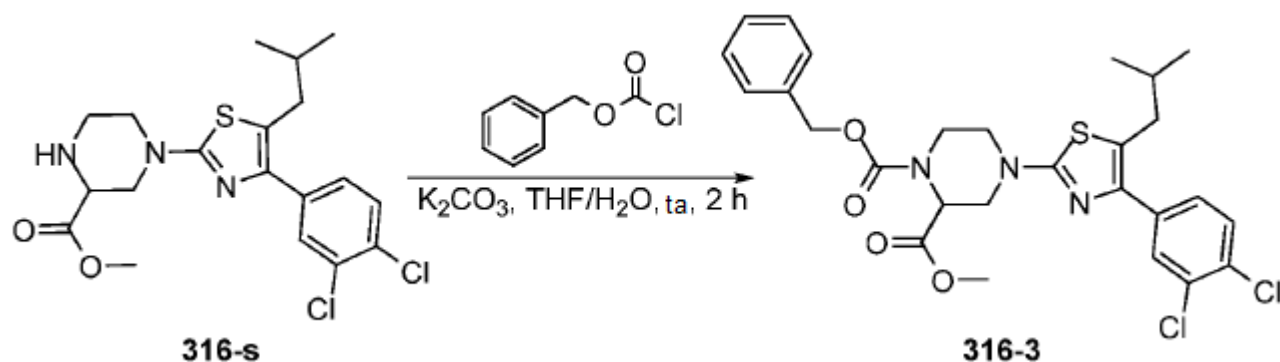
[0592] Una mezcla de **297-1** (300 mg, 2,46 mmol), **178-s** (617 mg, 2,05 mmol) y Cs_2CO_3 (1,33 g, 4,10 mmol) en DMF (8,0 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml), y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **297-3** (100 mg, 12% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)picolínico (**I-234**)



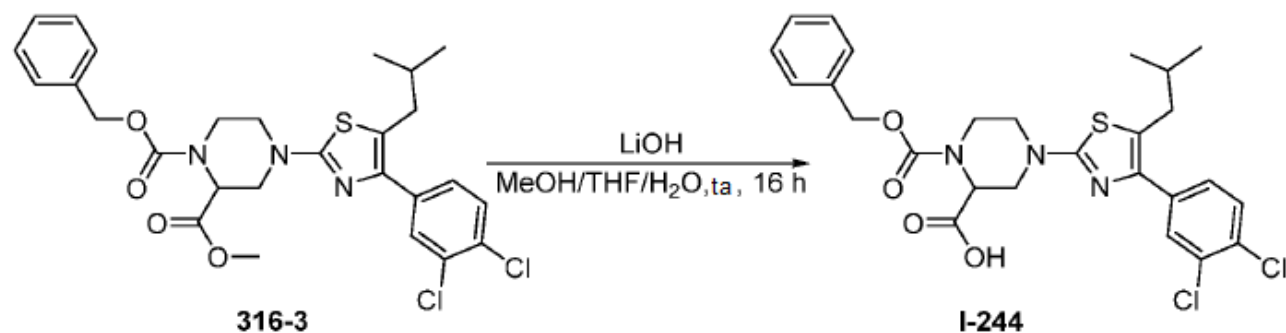
[0593] A una solución de **297-3** (100 mg, 0,248 mmol) en H_2O (1,0 ml) se agregó NaOH (5,0 M en H_2O , 0,248 ml). La reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (10,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (40,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-234** (30,0 mg, 29% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo (**316-3**)



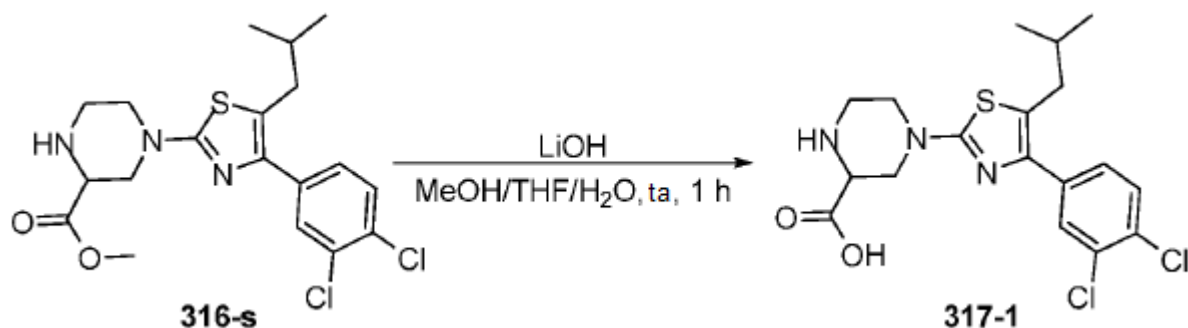
[0594] A una mezcla de **316-s** (180 mg, 0,420 mmol) y K_2CO_3 (116 mg, 0,840 mmol) en THF/ H_2O (v/v = 5/1, 10,0 ml) se agregó carbonocloridato de bencilo (86,0 mg, 0,504 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **316-3** (120 mg, 51% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 1-(benciloxicarbonil)-4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxílico (I-244)



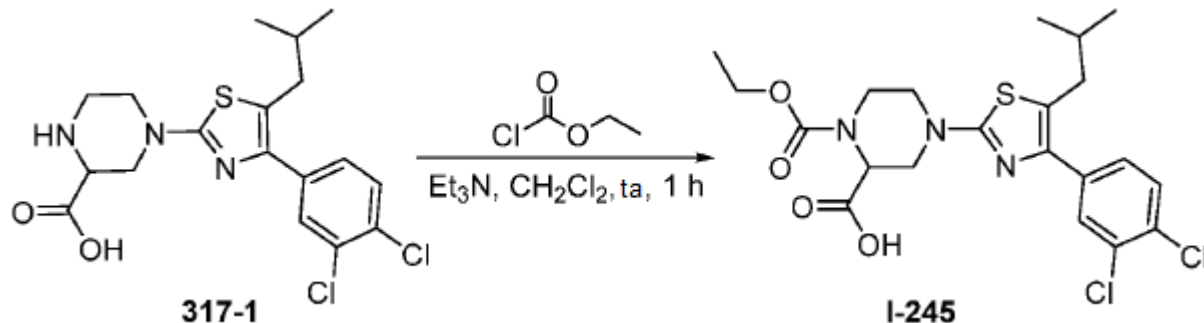
[0595] A una solución de **316-3** (120 mg, 0,213 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,267 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-244** (40,0 mg, 34% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxílico (317-1)



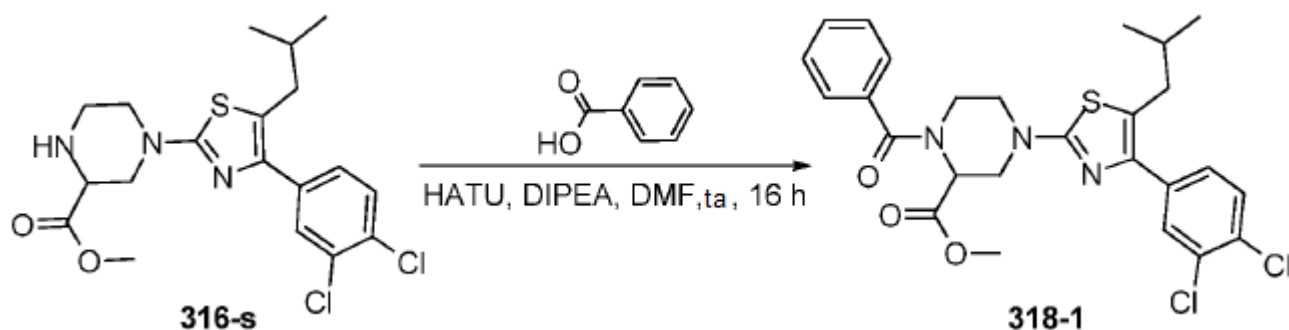
[0596] A una solución de **316-s** (200 mg, 0,467 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,584 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por recristalización para proporcionar **317-1** (150 mg, 78% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-1-(etoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (I-245)



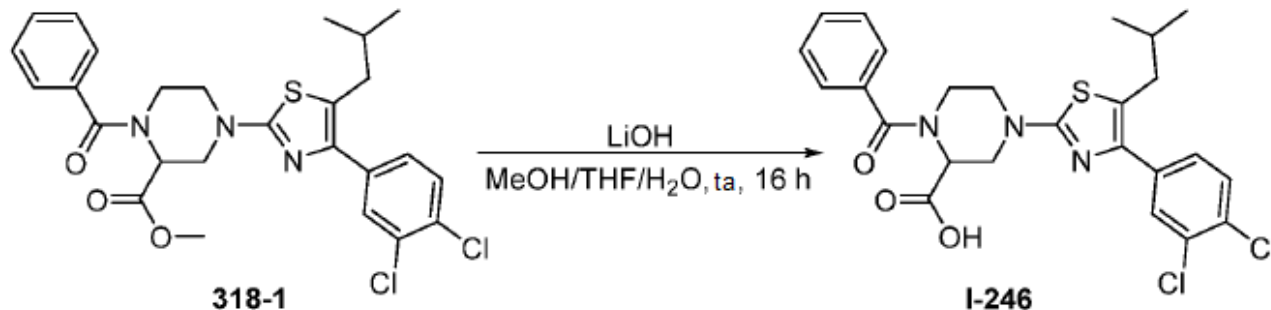
[0597] A una mezcla de **317-1** (150 mg, 0,362 mmol) y Et₃N (73,1 mg, 0,724 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se agregó carbonocloridato de etilo (47,1 mg, 0,434 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-245** (25,0 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 1-benzoil-4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (318-1)



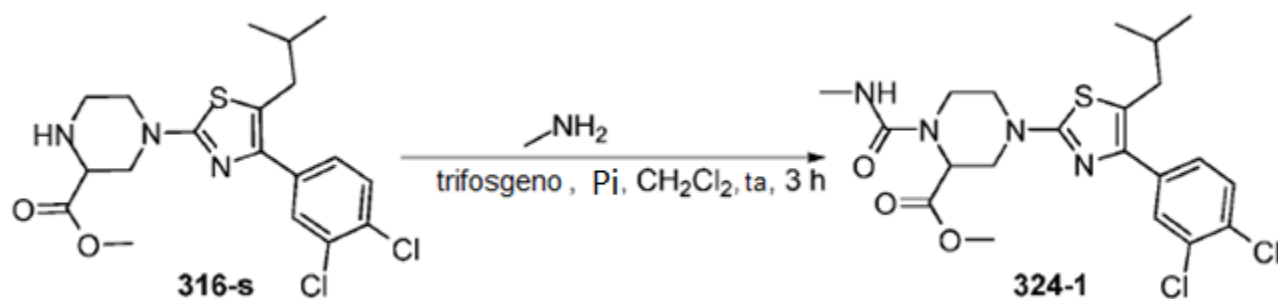
[0598] Una mezcla de **316-s** (200 mg, 0,467 mmol), ácido benzoico (68,4 mg, 0,560 mmol), HATU (355 mg, 0,934 mmol) y DIPEA (181 mg, 1,40 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **318-1** (70,0 mg, 28% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 1-benzoil-4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-2-carboxílico (**I-246**)



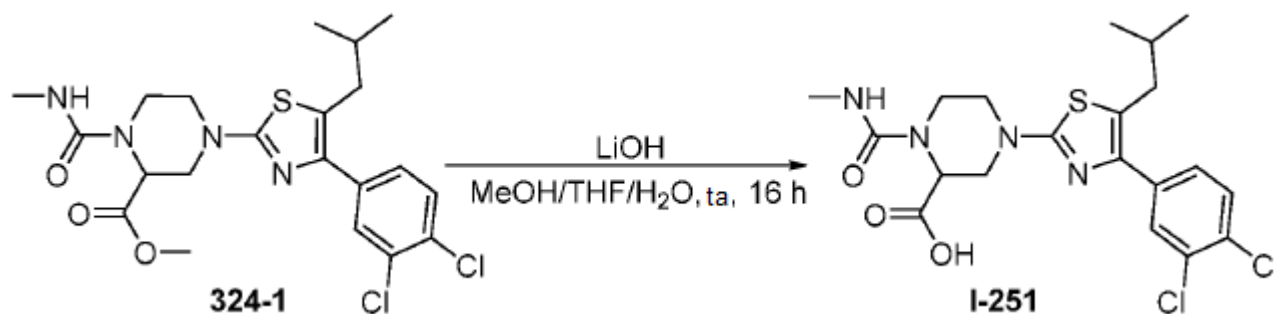
[0599] A una solución de **318-1** (70,0 mg, 0,131 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,164 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-246** (30,0 mg, 44% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-1-(metilcarbamoil)piperazin-2-carboxilato de metilo (**324-1**)



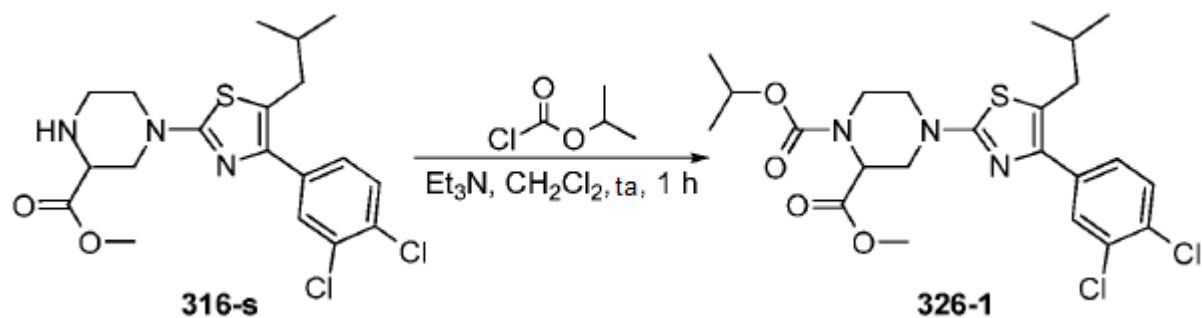
[0600] Una mezcla de **316-s** (80,0 mg, 0,187 mmol), metanamina (8,70 mg, 0,280 mmol), trifosgeno (66,6 mg, 0,224 mmol) y piridina (44,3 mg, 0,561 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se lavó con H_2O (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **324-1** (40,0 mg, 44% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de ácido 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-1-(metilcarbamoyl)piperazin-2-carboxílico (I-251)



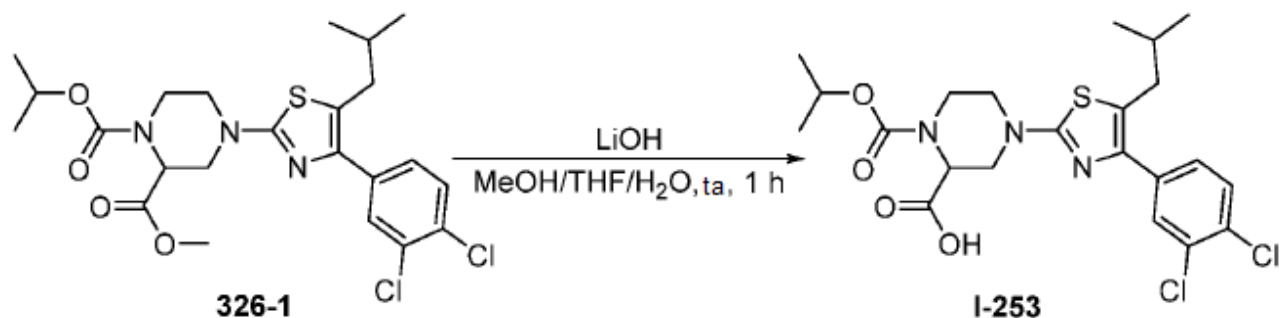
[0601] A una solución de **324-1** (40,0 mg, 0,0824 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,103 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 6–7 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-251** (25,0 mg, 64% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-isopropil 2-metilo (326-1)



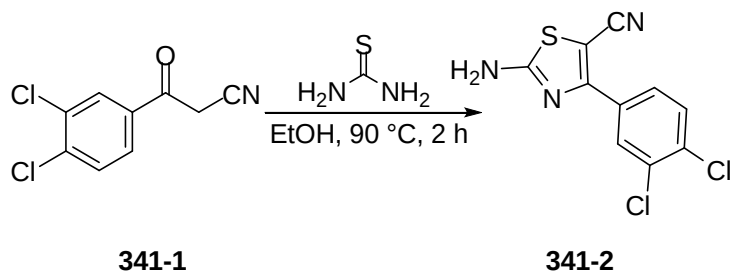
[0602] A una mezcla de **316-s** (50,0 mg, 0,117 mmol) y Et₃N (23,6 mg, 0,234 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se agregó carbonocloridato de isopropilo (17,2 mg, 0,140 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **326-1** (50,0 mg, 83% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 4-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)-1-(isopropoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (I-253)



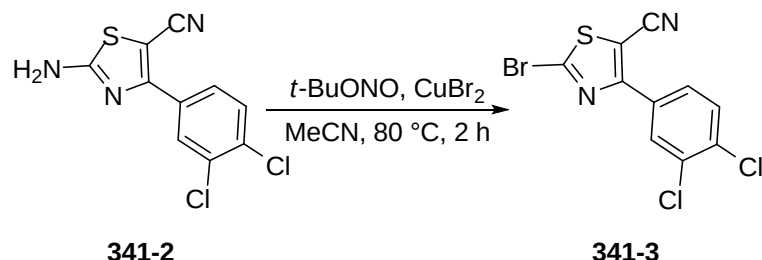
[0603] A una solución de **326-1** (50,0 mg, 0,0972 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,121 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-253** (30,0 mg, 62% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-amino-4-(3,4-diclorofenil)tiazol-5-carbonitrilo (341-2)



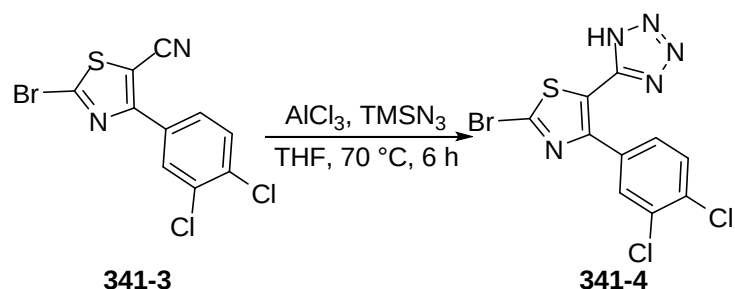
[0604] Una mezcla de **341-1** (1,00 g, 4,67 mmol) y tiourea (427 mg, 5,61 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **341-2** (1,10 g, 87% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)thiazol-5-carbonitrilo (**341-3**)



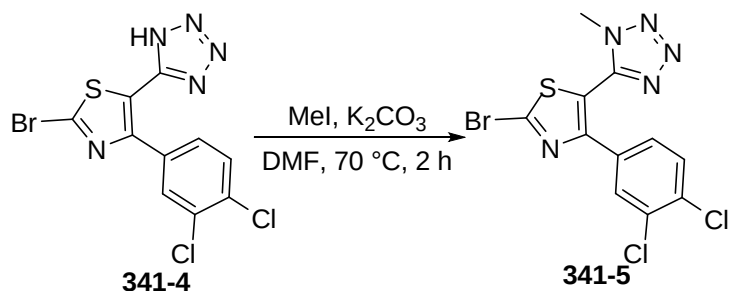
[0605] Una mezcla de **341-2** (900 mg, 3,33 mmol), nitrito de *ter*-butilo (412 mg, 4,00 mmol) y CuBr_2 (446 mg, 2,00 mmol) en MeCN (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (80,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **341-3** (950 mg, 85% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5-(1*H*-tetrazol-5-il)thiazol (**341-4**)



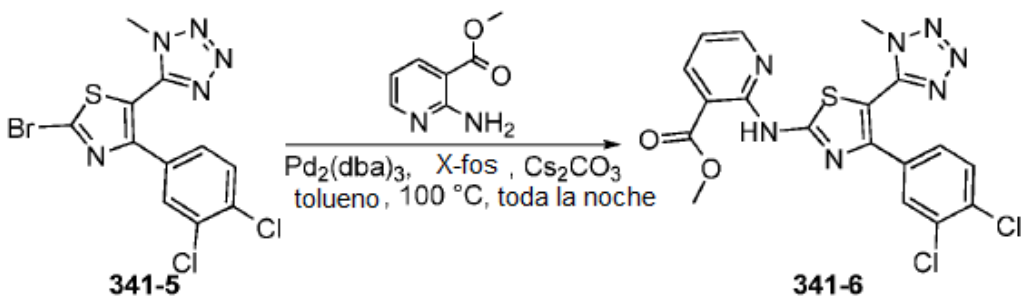
[0606] Una mezcla de **341-3** (1,00 g, 2,99 mmol), TMSN_3 (1,72 g, 15,0 mmol) y AlCl_3 (397 mg, 2,99 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 70 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **341-4** (1,00 g, 89% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)thiazol (**341-5**)



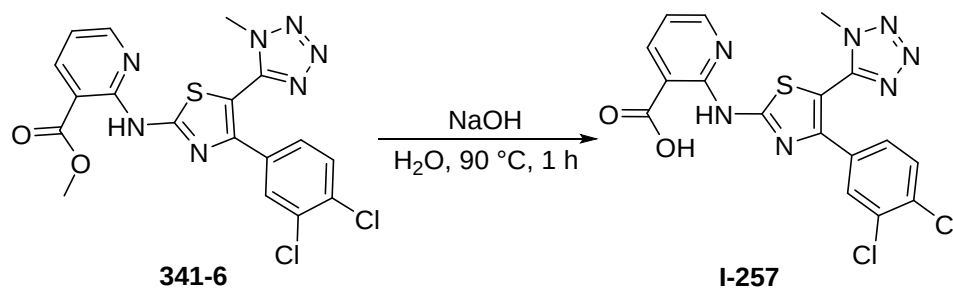
[0607] Una mezcla de **341-4** (600 mg, 1,59 mmol), MeI (271 mg, 1,91 mmol) y K_2CO_3 (439 mg, 3,18 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (80 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **341-5** (500 mg, 80% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-ilamino)nicotinato de metilo (341-6)



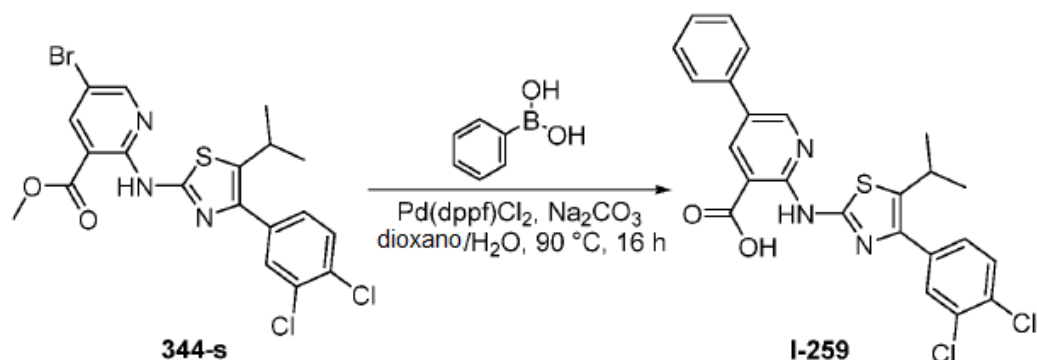
[0608] Una mezcla de **341-5** (100 mg, 0,256 mmol), 2-aminonicotinato de metilo (46,7 mg, 0,307 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,6 mg, 0,0511 mmol), X-phos (36,9 mg, 0,0639 mmol) y Cs_2CO_3 (167 mg, 0,511 mmol) en tolueno (20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por lavado con EtOAc (3,0 ml x 3) para proporcionar **341-6** (60,0 mg, 51% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-ilamino)nicotínico (I-257)



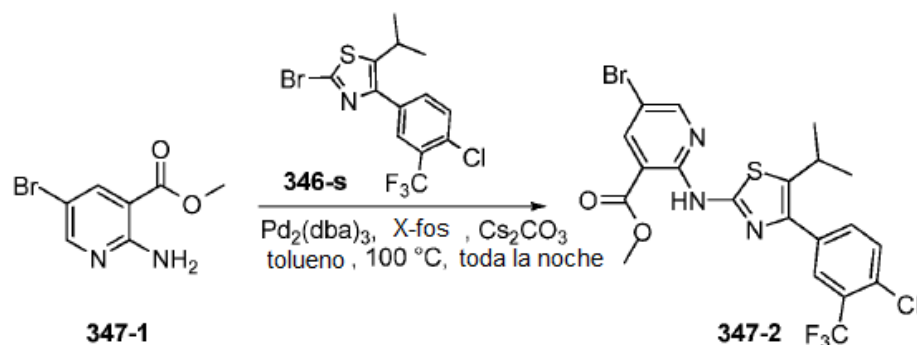
[0609] A una solución de **341-6** (60,0 mg, 0,130 mmol) en H₂O (1,0 ml) se agregó NaOH (5,0 M en H₂O, 0,130 ml). La reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-257** (30,0 mg, 52% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de ácido 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-fenilnicotínico (I-259)



[0610] Una mezcla de **344-s** (200 mg, 0,399 mmol), ácido fenilborónico (73,0 mg, 0,599 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58,3 mg, 0,0798 mmol) y Na₂CO₃ (84,6 mg, 0,798 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 20,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-259** (20,0 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

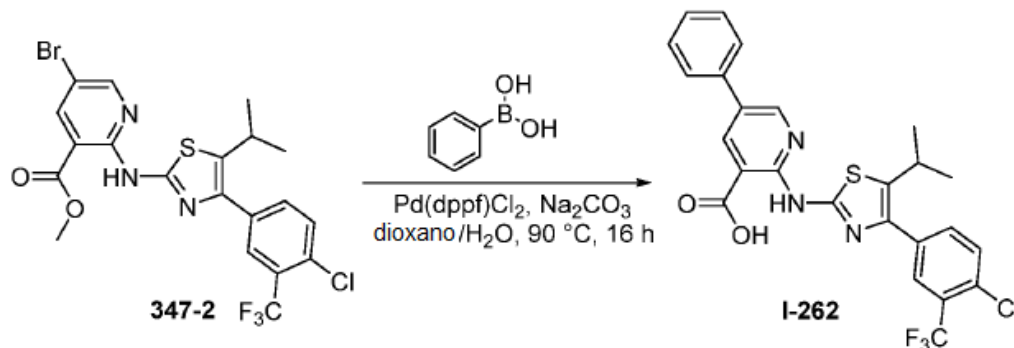
Síntesis de 5-bromo-2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)nicotinato de metilo (347-2)



[0611] Una mezcla de **347-1** (200 mg, 0,866 mmol), **346-s** (333 mg, 0,866 mmol), Pd₂(dba)₃ (16,1 mg, 0,0173 mmol), X-phos (12,5 mg, 0,0217 mmol) y Cs₂CO₃ (564 mg, 1,73 mmol) en tolueno (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de

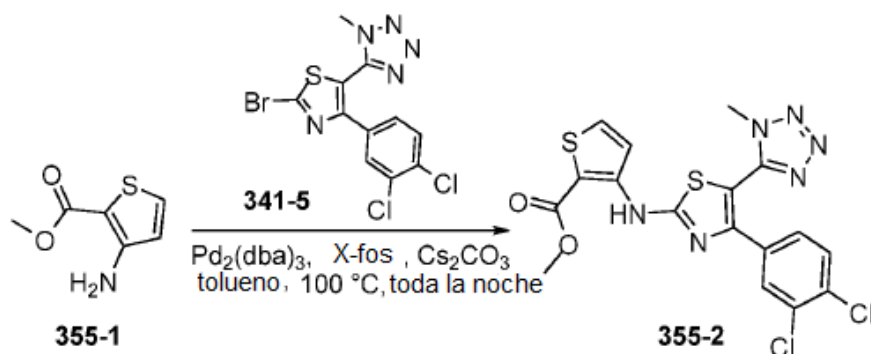
etilo = 50/1) para proporcionar **347-2** (200 mg, 43% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-fenilnicotínico (I-262)



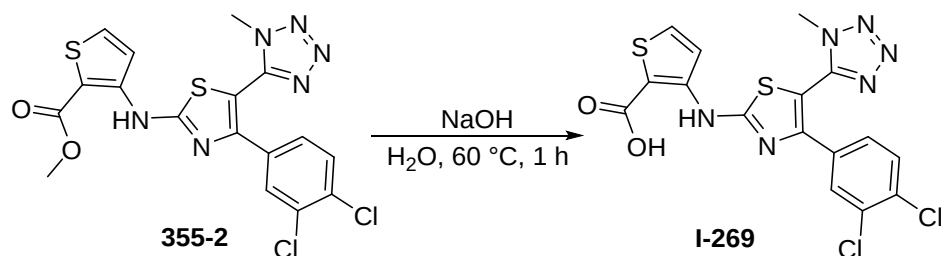
- 5 [0612] Una mezcla de **347-2** (100 mg, 0,187 mmol), ácido fenilborónico (34,2 mg, 0,280 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27,3 mg, 0,0374 mmol) y Na₂CO₃ (39,6 mg, 0,374 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-262** (20,0 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10 **Síntesis de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)thiazol-2-ilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo (355-2)**



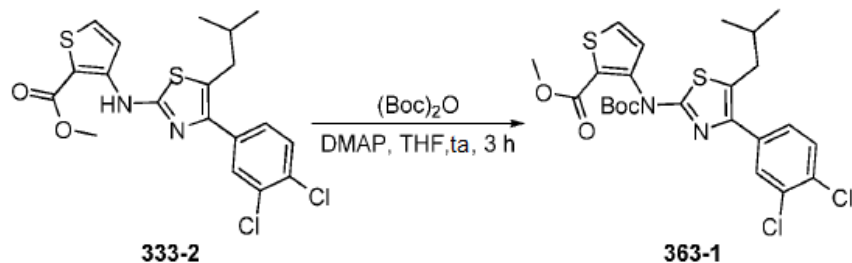
- 15 [0613] Una mezcla de **355-1** (48,2 mg, 0,307 mmol), **341-5** (100 mg, 0,256 mmol), Pd₂(dba)₃ (47,6 mg, 0,0511 mmol), X-phos (36,9 mg, 0,0639 mmol) y Cs₂CO₃ (167 mg, 0,511 mmol) en tolueno (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por lavado con EtOAc (3,0 ml x 3) para proporcionar **355-2** (100 mg, 84% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)thiazol-2-ilamino)tiofen-2-carboxílico (I-269)



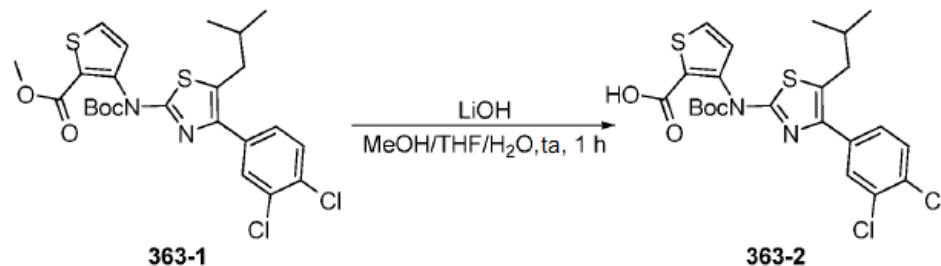
[0614] A una solución de **355-2** (100 mg, 0,214 mmol) en H₂O (1,0 ml) se agregó NaOH (5,0 M en H₂O, 0,267 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se ajustó a pH 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-269** (20,0 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 3-(ter-butoxicarbonil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (363-1)



[0615] Una mezcla de **333-2** (1,30 g, 2,95 mmol), (Boc)₂O (669 mg, 3,09 mmol) y DMAP (378 mg, 3,09 mmol) en THF (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **363-1** (1,10 g, 69% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

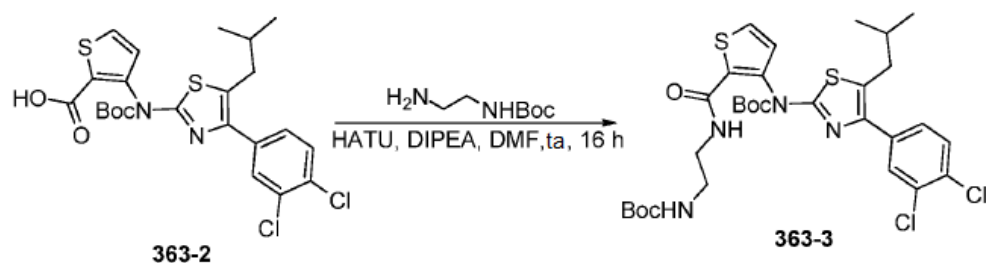
Síntesis de ácido 3-(ter-butoxicarbonil(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)amino)tiofen-2-carboxílico (363-2)



[0616] A una solución de **363-1** (1,10 g, 2,03 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 10,0 ml) se

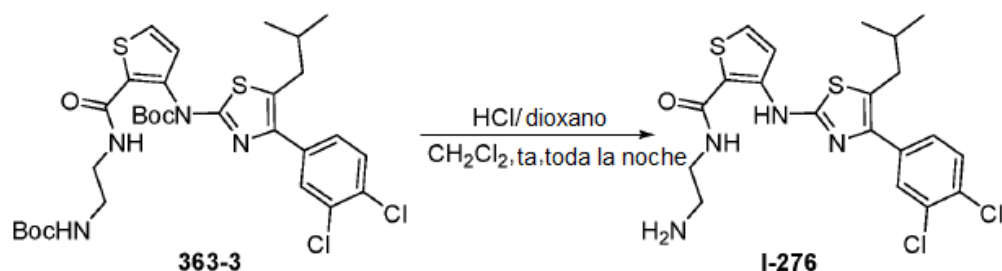
agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 2,54 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (50,0 ml) y se ajustó el pH a 6–7 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (100,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **363–2** (800 mg, 75% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(2-(3-*ter*-butilureido)etilcarbamoil)tiofen-3-il(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-il)carbamato de *ter*-butilo (363–3**)**



[0617] Una mezcla de **363–2** (200 mg, 0,379 mmol), 2-aminoetilcarbamoato de *ter*-butilo (72,9 mg, 0,455 mmol), HATU (288 mg, 0,758 mmol) y DIPEA (147 mg, 1,14 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml x 2) y salmuera (50 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar **363–3** (140 mg, 55% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

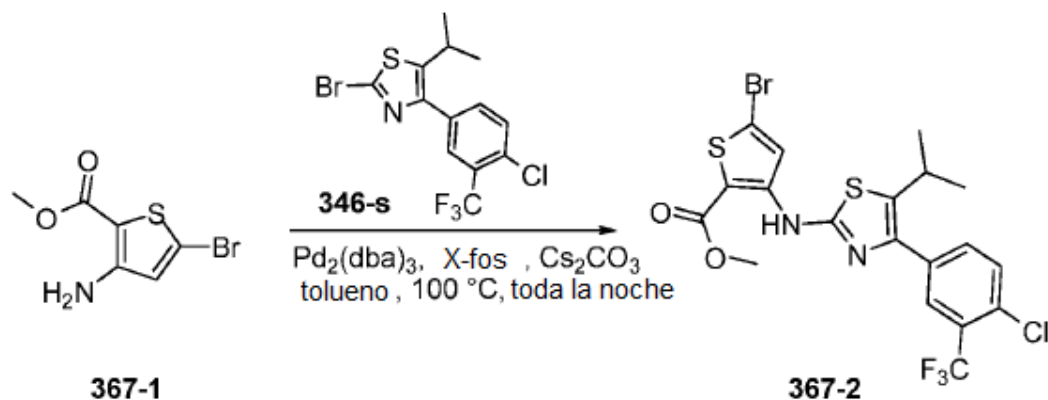
Síntesis de *N*-(2-aminoetil)-3-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)tiofen-2-carboxamida (I-276**)**



[0618] Una mezcla de **363–3** (140 mg, 0,209 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por recristalización para proporcionar **I-276** (70,0 mg, 71% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

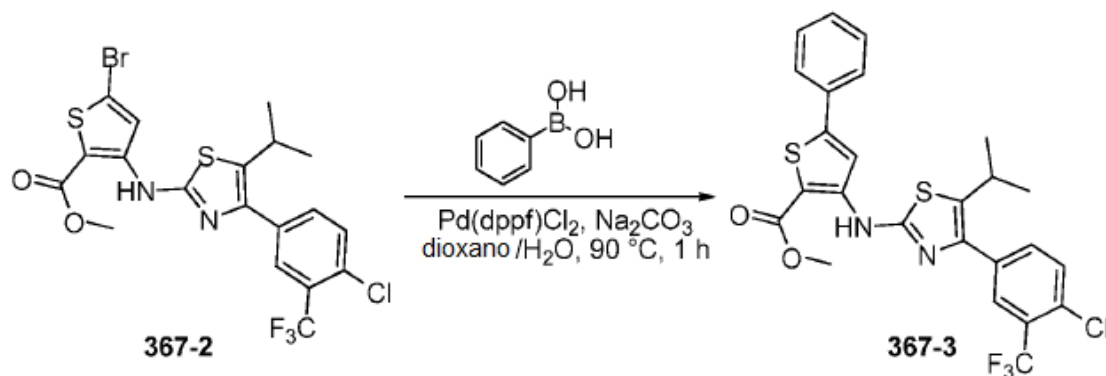
Síntesis de 5-bromo-3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-isopropiltiazol-2-

ilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo (367-2)



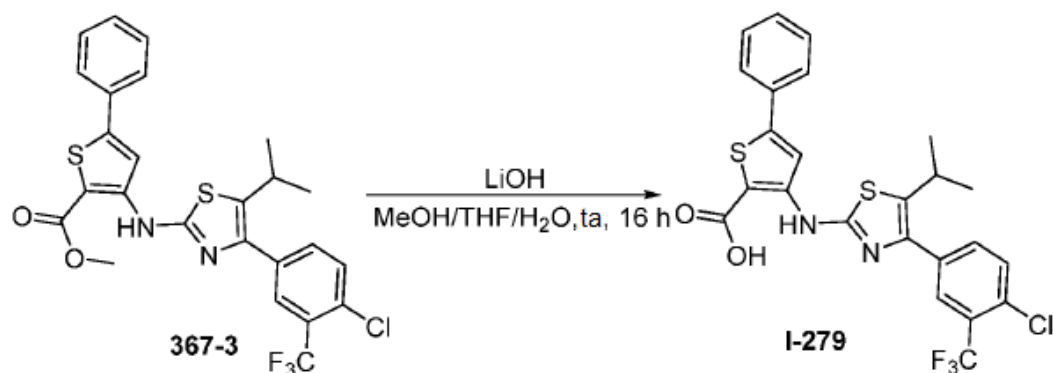
[0619] Una mezcla de **367-1** (368 mg, 1,56 mmol), **346-s** (500 mg, 1,30 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (242 mg, 0,260 mmol), X-phos (188 mg, 0,325 mmol) y Cs_2CO_3 (847 mg, 2,60 mmol) en tolueno (50,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100°C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **367-2** (300 mg, 43% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-feniltiofen-2-carboxilato de metilo (367-3)



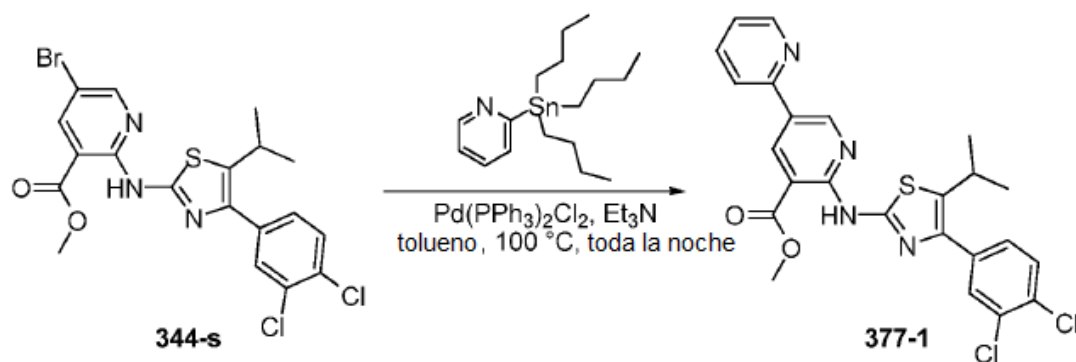
[0620] Una mezcla de **367-2** (100 mg, 0,185 mmol), ácido fenilborónico (33,9 mg, 0,278 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (27,0 mg, 0,037 mmol) y Na_2CO_3 (39,2 mg, 0,371 mmol) en dioxano/ H_2O (v/v = 5/1, 2,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 90°C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **367-3** (80,0 mg, 80% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-feniltiofen-2-carboxílico (I-279)



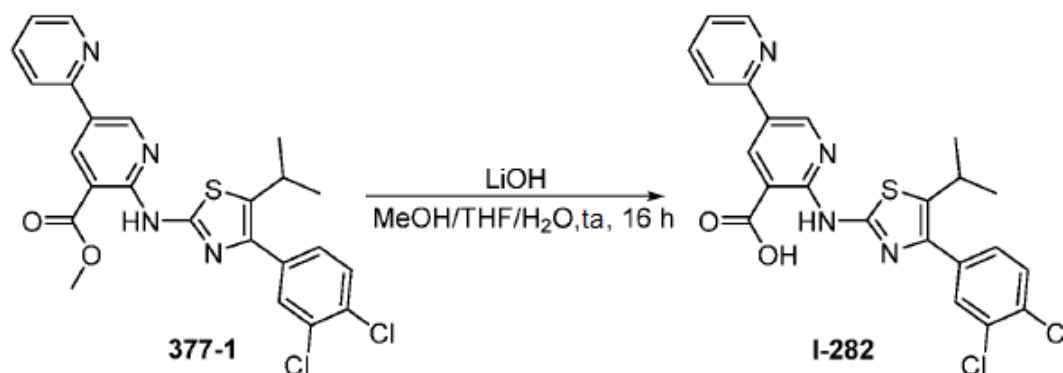
[0621] A una solución de **367-3** (80,0 mg, 0,149 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,186 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-279** (5,0 mg, 6,4% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 6'-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-2,3'-bipiridin-5'-carboxilato de metilo (**377-1**)



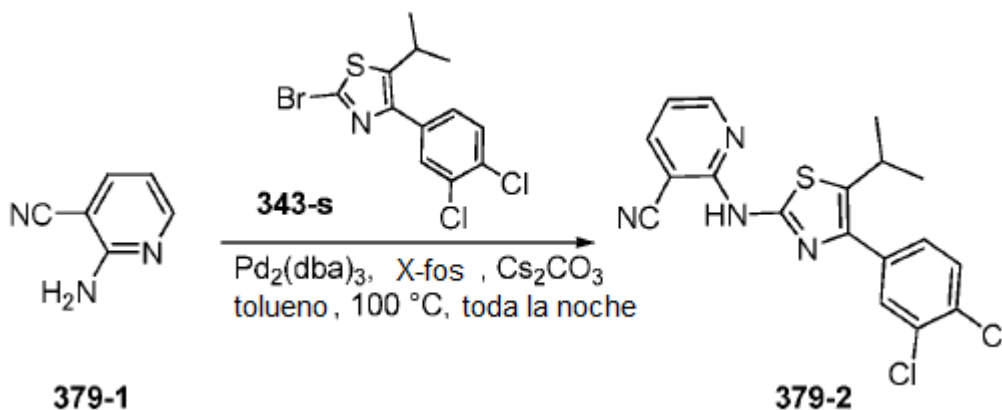
[0622] Una mezcla de **344-s** (100 mg, 0,200 mmol), 2-(tributylestanil)piridina (110 mg, 0,299 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28,0 mg, 0,0399 mmol) y Et₃N (40,3 mg, 0,399 mmol) en tolueno (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar **377-1** (50,0 mg, 50% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 6'-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-2,3'-bipiridin-5'-carboxílico (**I-282**)



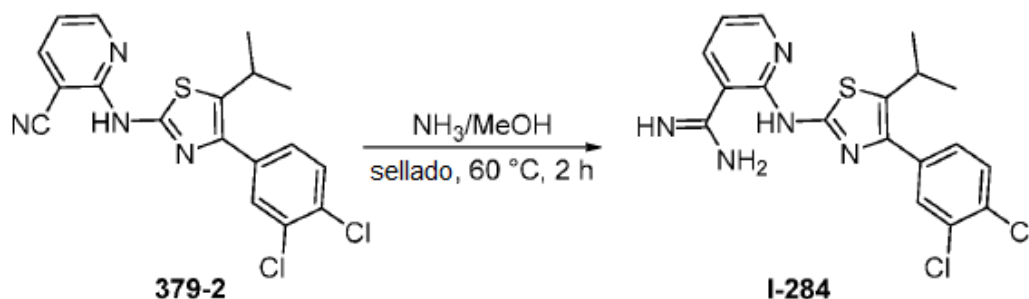
[0623] A una solución de **377-1** (50,0 mg, 0,100 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 1,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,125 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (5,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-282** (20,0 mg, 41% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)nicotinonitrilo (**379-2**)



[0624] Una mezcla de **379-1** (61,1 mg, 0,513 mmol), **343-s** (150 mg, 0,427 mmol), Pd₂(dba)₃ (79,5 mg, 0,0854 mmol), X-phos (61,7 mg, 0,107 mmol) y Cs₂CO₃ (278 mg, 0,854 mmol) en tolueno (5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **379-2** (120 mg, 72% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

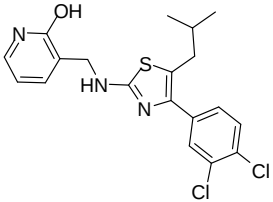
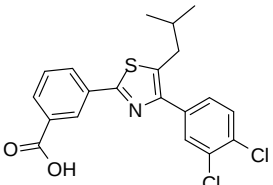
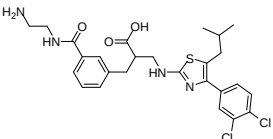
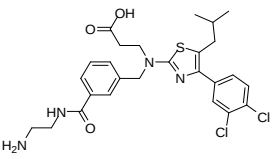
Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)nicotinimidamida (**I-284**)

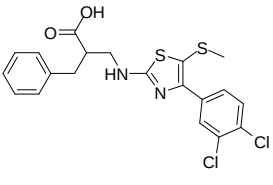
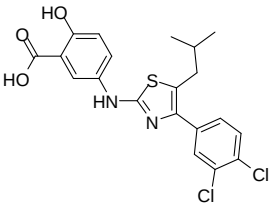
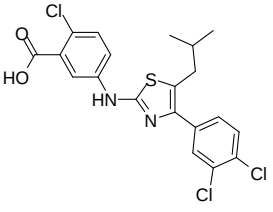
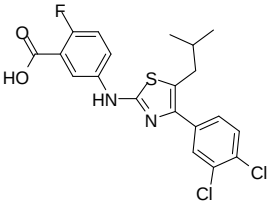
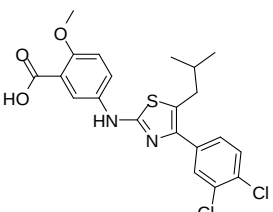


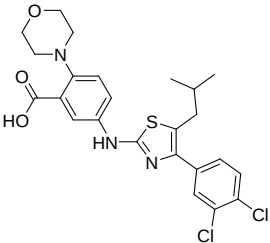
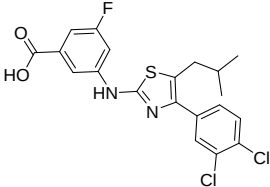
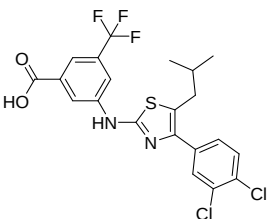
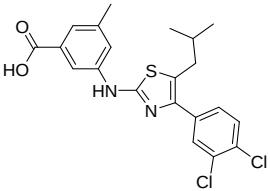
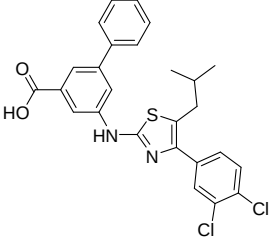
[0625] Una mezcla de **379-2** (120 mg, 0,131 mmol) y NH_3 (7,0 M en MeOH, 1,00 ml) se agitó sellada a 60 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-284** (70,0 mg, 56% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

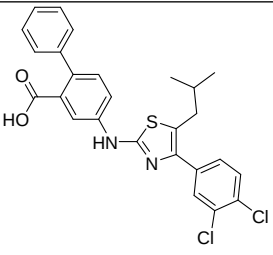
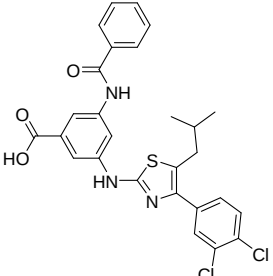
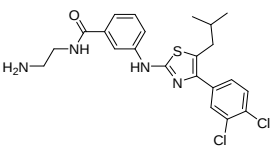
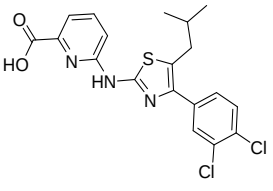
5 Datos de caracterización para compuestos ejemplares adicionales

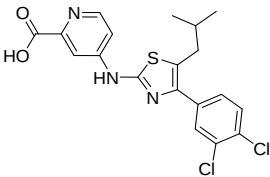
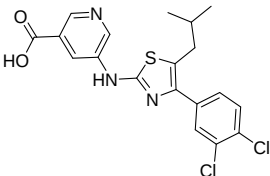
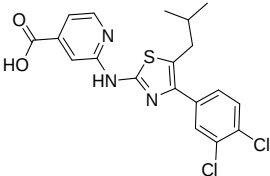
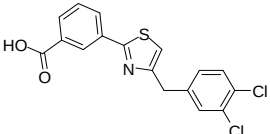
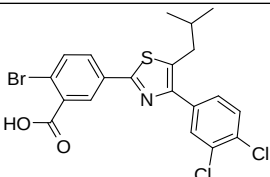
I-#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
199		Método C , La pureza es 95,5%, Rt = 2,002 min; MS Calc.: 484,1; MS Hallada: 485,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,79–0,86 (6H, m), 1,70–1,77 (1H, m), 2,60–2,62 (4H, d, J = 7,2 Hz), 2,77–3,17 (5H, m), 3,74–3,89 (2H, m), 4,15–4,28 (2H, m), 7,47–7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63–7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, s).
200		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,906 min; MS Calc.: 475,1; MS Hallada: 476,0 [M + H] ⁺ .	δ : 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,44–2,61 (7H, m), 2,43 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 6,4, 6,4 Hz), 2,71–2,76 (1H, m), 4,6 (1H, s), 7,26–7,35 (5H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62–7,73 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 10,8 Hz).
201		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,443 min; MS Calc.: 407,1; MS Hallada: 408,0 [M + H] ⁺ .	δ : 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,79 (1H, m), 2,62–2,67 (2H, m), 4,30 (2H, brs), 5,95–6,20 (2H, m), 3,29–3,30 (2H, m), 7,29–7,39 (1H, m), 7,44–7,46 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,48–7,53 (1H, m), 7,63–7,76 (2H, m), 11,74 (1H, brs).

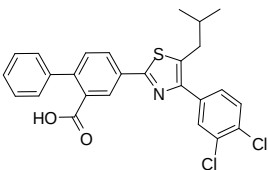
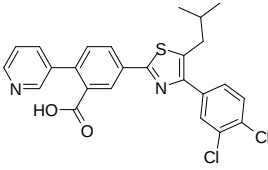
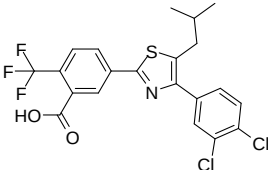
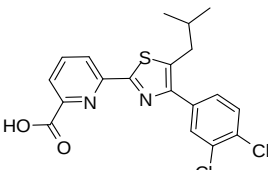
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
202		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,298 min; MS Calc.: 407,1; MS Hallada: 408,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,77 (1H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,17 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 1,2, 0,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64–7,66 (1H, m), 7,83 (1H, t, J = 5,6 Hz).
203		Método B , La pureza es 97,1%, Rt = 2,363 min; MS Calc.: 405,1; MS Hallada: 406,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,92 (1H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,61–7,67 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01–8,03 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,44 (1H, t, J = 1,6 Hz), 13,29 (1H, brs).
204		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,035 min; MS Calc.: 549,5; MS Hallada: 550,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,84 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,65–1,75 (1H, m), 2,54 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,55–2,77 (4H, m), 2,96–3,33 (4H, m), 7,23–7,43 (3H, m), 7,59–7,78 (5H, m), 8,90 (1H, brs).
205		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,157 min; MS Calc.: 548,1; MS Hallada: 549,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,69–1,76 (1H, m), 2,26 (2H, s), 2,57–2,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,87 (1H, m), 3,24 (2H, m), 3,69 (2H, m), 4,64 (1H, s), 7,35–7,39 (1H, t, J = 15,2, 7,6 Hz), 7,45–7,47 (2H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,61–7,66 (3H, m), 7,93 (1H, s), 9,09 (1H, s).

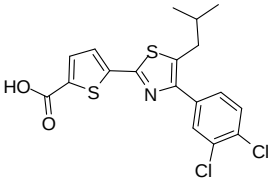
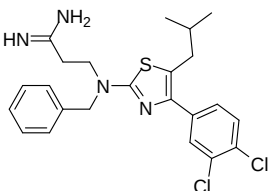
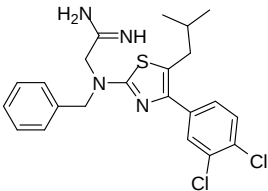
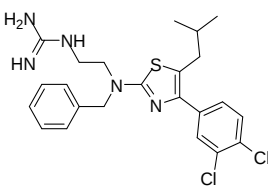
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
206		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,051 min; MS Calc.: 453,4; MS Hallada: 454,0 [M + H] ⁺ .	δ: 2,33–2,34 (4H, m), 2,66–2,80 (2H, m), 2,88–2,94 (2H, m), 7,17–7,30 (5H, m), 7,67–7,69 (1H, m), 7,89–7,92 (1H, m), 8,10–8,14 (2H, m).
207		Método B , La pureza es 98,7%, Rt = 2,206 min; MS Calc.: 436,0; MS Hallada: 437,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,77–1,80 (1H, m), 2,65 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,73–6,77 (1H, m), 7,51–7,58 (2H, m), 7,68–7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,95–7,97 (1H, m), 9,79–9,81 (1H, m).
208		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,033 min; MS Calc.: 454,0; MS Hallada: 455,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,76–1,79 (1H, m), 2,65 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49–7,56 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,11 (1H, s).
209		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,028 min; MS Calc.: 438,0; MS Hallada: 439,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,76–1,79 (1H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, t, J = 10,0 Hz), 7,56–7,58 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77–7,82 (2H, m), 8,14–8,18 (1H, m), 10,30 (1H, s).
210		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,186 min; MS Calc.: 450,0; MS Hallada: 451,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,78–1,82 (1H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,78 (3H, s), 7,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79–7,82 (2H, m), 7,94 (1H, s), 10,09 (1H, s), 12,58 (1H, brs).

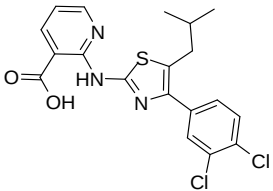
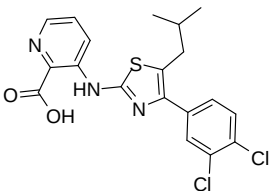
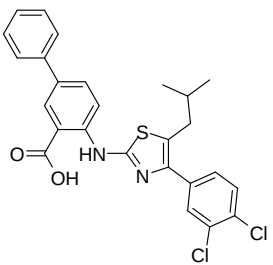
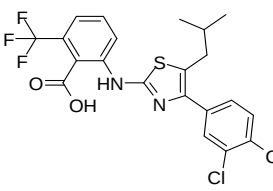
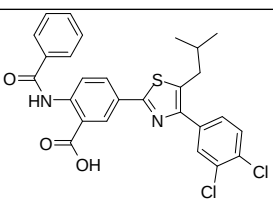
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
211		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,171 min; MS Calc.: 505,1; MS Hallada: 506,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,79–1,83 (1H, m), 2,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,04–3,05 (3H, s), 7,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d J = 8,4 Hz), 7,79–7,82 (2H, m), 7,94 (1H, s), 10,09 (1H, s), 12,58 (1H, brs).
212		Método C , La pureza es 97,8%, Rt = 2,060 min; MS Calc.: 438,0; MS Hallada: 439,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,74–1,85 (1H, m), 2,70 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,15–7,18 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88–7,92 (2H, m), 10,63 (1H, brs).
213		Método C , La pureza es 97,7%, Rt = 1,875 min; MS Calc.: 488,0; MS Hallada: 489,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,79–1,86 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71–7,73 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,48 (1H, s), 10,76 (1H, s).
214		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,161 min; MS Calc.: 434,0; MS Hallada: 435,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,76–1,82 (1H, m), 2,31 (1H, s), 2,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,32 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, s), 8,07 (1H, s), 10,26 (1H, s).
215		Método C , La pureza es 98,9%, Rt = 2,216 min; MS Calc.: 496,0; MS Hallada: 497,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,77–1,84 (1H, m), 2,73 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 14,8, 7,2 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 15,2, 8,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 14,8, 6,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, s), 8,12

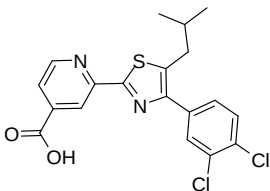
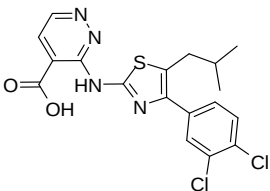
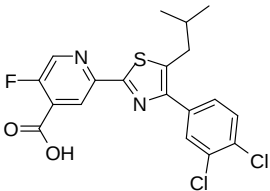
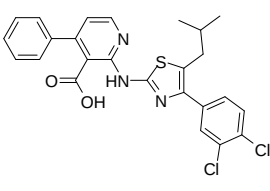
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			(1H, s), 8,45–8,45 (1H, m), 10,49 (1H, s), 13,05 (1H, s).
216		Método C , La pureza es 96,8%, Rt = 1,839 min; MS Calc.: 496,0; MS Hallada: 497,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,79–1,85 (1H, m), 2,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,28–7,39 (6H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 10,42 (1H, s).
217		Método B , La pureza es 96,9%, Rt = 2,230 min; MS Calc.: 539,1; MS Hallada: 540,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,82–1,85 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,53–7,63 (3H, m), 7,66–7,71 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,01–8,05 (4H, m), 8,67 (1H, s), 10,41 (2H, d, J = 10,8 Hz), 12,94 (1H, brs).
218		Método C , La pureza es 97,9%, Rt = 2,319 min; MS Calc.: 462,1; MS Hallada: 463,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,79–1,83 (1H, m), 2,65–2,72 (4H, m), 3,22–3,24 (2H, m), 7,37–7,39 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79–7,84 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,32 (1H, brs).
219		Método C , La pureza es 97,8%, Rt = 2,007 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,84–1,91 (1H, m), 2,74 (2H, d J = 6,8 Hz), 7,22–7,24 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 9,2 Hz).

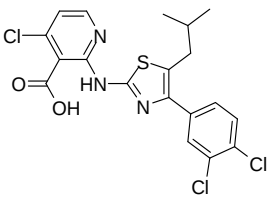
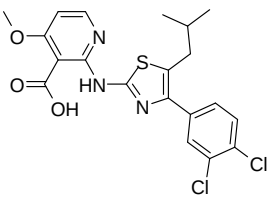
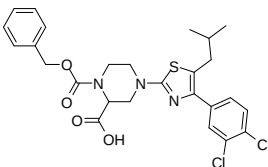
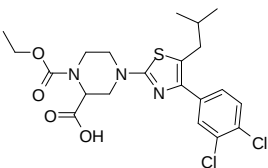
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
220		Método B , La pureza es 99,0%, Rt = 1,886 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,84 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,36 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 11,63 (1H, brs).
221		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 1,903 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,81–1,84 (1H, m), 2,74 (2H, d J = 7,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,67 (1H, brs), 8,95 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,59 (1H, brs).
222		Método C , La pureza es 95,7%, Rt = 1,863 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,80–1,85 (1H, m), 2,74 (2H, d J = 7,2 Hz), 7,19–7,20 (1H, m), 7,53–7,59 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78–7,81 (2H, m), 11,46 (1H, brs).
223		Método B , La pureza es 97,8%, Rt = 2,059 min; MS Calc.: 362,9; MS Hallada: 364,1 [M + H] ⁺ .	δ: 4,15 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,55–7,62 (3H, m), 7,98–8,01 (1H, m), 8,09–8,12 (1H, m), 8,41 (1H, t, J = 1,8 Hz), 13,22 (1H, brs).
224		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,392 min; MS Calc.: 485,2; MS Hallada: 486,0 [M	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,86–1,92 (1H, m), 2,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,66–7,98 (5H, m), 8,24 (1H, m).

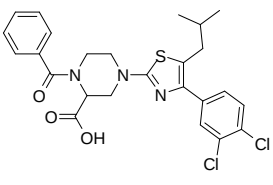
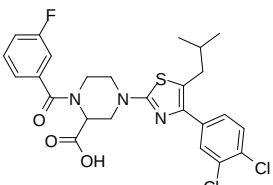
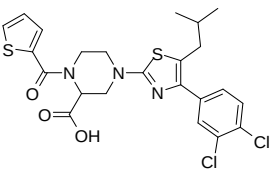
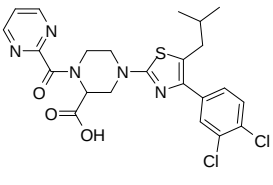
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
		+ H] ⁺ .	
225		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,141 min; MS Calc.: 481,1; MS Hallada: 482,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,87–1,94 (1H, m), 2,89 (2H, d J = 7,2 Hz), 7,34–7,44 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,2 Hz).
226		Método C , La pureza es 99,0%, Rt = 2,023 min; MS Calc.: 482,1; MS Hallada: 483,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,88–1,92 (1H, m), 2,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,75–7,81 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,58 (2H, brs), 13,16 (1H, brs).
227		Método B , La pureza es 97,6%, Rt = 2,367 min; MS Calc.: 474,1; MS Hallada: 475,0 [M + H] ⁺ .	(CDCl ₃) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,93–2,00 (1H, m), 2,84 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,48–7,56 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, s).
228		Método B , La pureza es 93,3%, Rt = 2,290 min; MS Calc.: 406,0; MS Hallada: 407,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,89–1,97 (1H, m), 2,88 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07–8,13 (2H, m), 8,34 (1H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 13,57 (1H, brs).

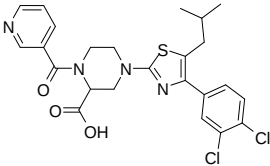
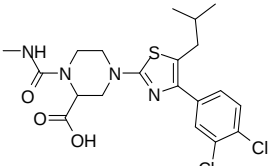
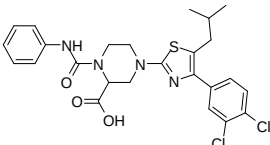
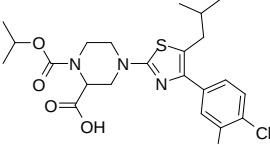
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
229		Método B , La pureza es 98,6%, Rt = 2,235 min; MS Calc.: 411,2; MS Hallada: 412,1 [M+H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,81–1,89 (1H, m), 2,84 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,2, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,37 (1H, brs).
230		Método B , La pureza es 94,8%, Rt = 2,243 min; MS Calc.: 460,1; MS Hallada: 461,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,79–1,83 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,75–2,78 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,65 (1H, s), 7,29–7,37 (5H, m), 7,54–7,57 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41–8,82 (2H, m), 10,51 (1H, brs).
231		Método B , La pureza es 98,1%, Rt = 2,081 min; MS Calc.: 446,1; MS Hallada: 447,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,72–1,79 (1H, m), 2,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,47 (2H, s), 4,68 (2H, s), 7,30–7,33 (3H, m), 7,37–7,40 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,84–8,94 (3H, m).
232		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,190 min; MS Calc.: 475,2; MS Hallada: 476,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,84 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,70–1,73 (1H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,43–3,46 (2H, m), 3,56–3,60 (2H, m), 4,69 (2H, s), 5,16 (4H, brs), 7,25–7,30 (3H, m), 7,33–7,37 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82–7,86 (1H, m).

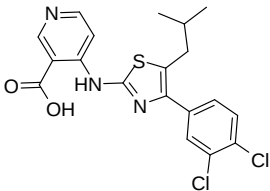
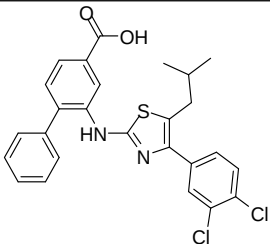
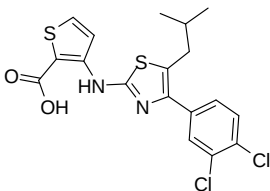
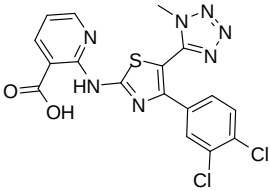
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
233		Método B , La pureza es 98,2%, Rt = 2,287 min; MS Calc.: 421,1; MS Hallada: 422,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,84–1,91 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,10 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,59–7,62 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,57–8,59 (1H, m), 11,55 (1H, brs), 14,12 (1H, brs).
234		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,122 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 2,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,61 (2H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, brs), 8,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 13,88 (1H, brs).
235		Método C , La pureza es 96,9%, Rt = 2,344 min; MS Calc.: 496,0; MS Hallada: 497,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,77–1,83 (1H, m), 2,70 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,58–7,63 (3H, m), 7,70 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,75–7,80 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 13,48 (1H, s).
236		Método B , La pureza es 99,6%, Rt = 2,326 min; MS Calc.: 488,0; MS Hallada: 489,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,73–1,79 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,44–7,72 (5H, m), 8,31 (1H, m), 9,66 (1H, s).
237		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,225 min; MS Calc.: 524,0; MS Hallada: 495,0 [M	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,84–1,91 (1H, m), 2,85 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,56–7,66 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96–7,98 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz),

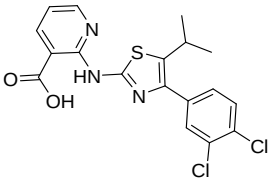
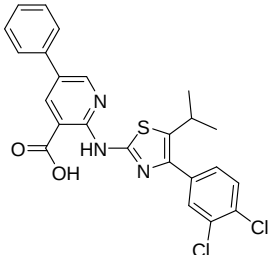
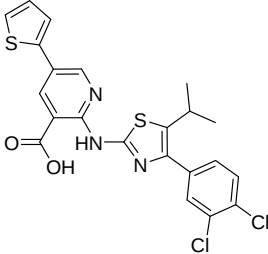
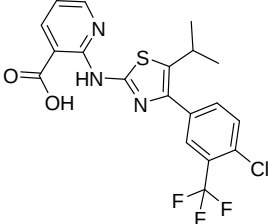
I-#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
		+ H] $^+$.	8,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,78 (1H, s).
238		Método B , La pureza es 97,9%, R_t = 2,315 min; MS Calc.: 406,0; MS Hallada: 407,0 [M + H] $^+$.	δ : 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,80–1,89 (1H, m), 2,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87–7,91 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 4,8 Hz), 13,45 (1H, brs).
239		Método B , La pureza es 97,8%, R_t = 2,148 min; MS Calc.: 422,0; MS Hallada: 423,1 [M + H] $^+$.	δ : 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,88–1,91 (1H, m), 2,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,03 (1H, d, J = 4,8 Hz), 11,86 (1H, brs).
240		Método C , La pureza es 95,8%, R_t = 1,997 min; MS Calc.: 424,0; MS Hallada: 425,0 [M + H] $^+$.	δ : 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,84–1,91 (1H, m), 2,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,0 Hz).
241		Método B , La pureza es 100%, R_t = 2,456 min; MS Calc.: 497,2; MS Hallada: 498,2 [M + H] $^+$.	δ : 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,92 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,37–7,48 (5H, m), 7,59–7,62 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,92 (1H, m), 13,67 (1H, brs).

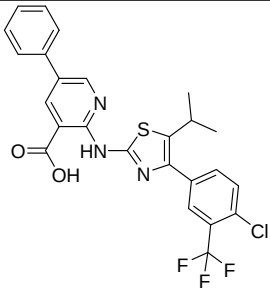
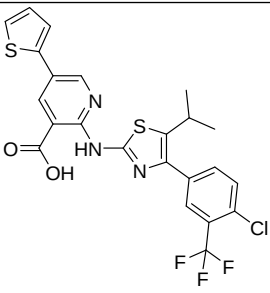
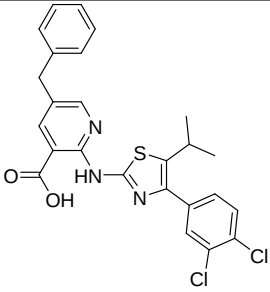
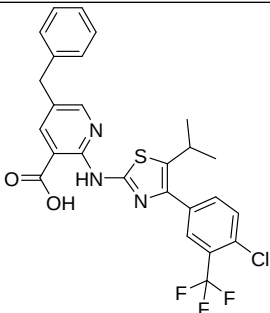
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
242		Método B , La pureza es 97,8%, Rt = 2,393 min; MS Calc.: 455,0; MS Hallada: 456,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,83–1,86 (1H, m), 2,72 (2H, d J = 6,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,6 Hz).
243		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,227 min; MS Calc.: 451,1; MS Hallada: 452,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,89 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,81–1,87 (1H, m), 2,65 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 6,82 (1H, m), 7,55–7,78 (3H, m), 8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz).
244		Método C , La pureza es 98,1%, Rt = 2,174 min; MS Calc.: 547,1; MS Hallada: 548,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, dd, J = 6,4, 3,2 Hz), 1,72–1,76 (1H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,92–2,95 (1H, m), 3,18 (2H, dd, J = 12,4, 4,4 Hz), 3,84–3,89 (2H, m), 4,26 (1H, t, J = 13,6 Hz), 4,56 (1H, s), 5,09 (2H, d, J = 12,8 Hz), 7,28–7,37 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).
245		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,972 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86–0,89 (6H, m), 1,18 (3H, dt, J = 21,2, 7,2 Hz), 1,73–1,79 (1H, m), 2,64 (2H, d J = 7,2 Hz), 2,90–2,96 (1H, m), 3,17 (2H, dd, J = 12,4, 4,4 Hz), 3,84 (2H, d, J = 12,4 Hz), 4,01–4,09 (1H, m), 4,26 (1H, t, J = 11,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 28,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz).

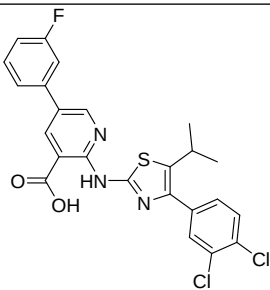
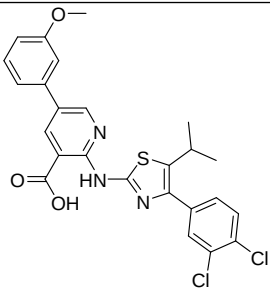
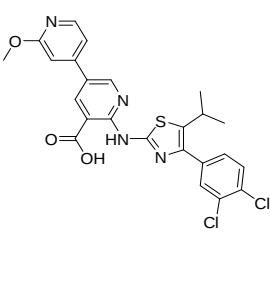
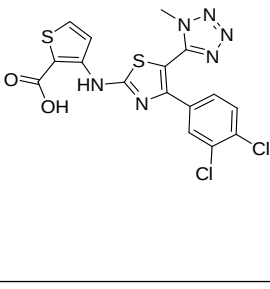
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
246		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,164 min; MS Calc.: 517,0; MS Hallada: 518,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,78 (1H, m), 2,60–2,65 (2H, m), 2,96–3,01 (1H, m), 3,13–3,20 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,74–5,11 (4H, m), 7,23 (1H, brs), 7,39–7,40 (3H, m), 7,46–7,50 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,6 Hz).
247		Método C , La pureza es 97,8%, Rt = 2,007 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 422,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,77 (1H, m), 2,64 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,04–3,13 (1,4H, m), 3,37–3,44 (1H, m), 3,56–3,60 (0,6H, m), 3,72–3,75 (0,6H, m), 3,96–3,98 (0,4H, m), 4,15–4,19 (0,4H, m), 4,35–4,39 (1,4H, m), 5,21–5,22 (0,6H, m), 7,19–7,34 (3H, m), 7,48–7,54 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,35 (1H, brs).
248		Método C , La pureza es 95,0%, Rt = 2,039 min; MS Calc.: 523,1; MS Hallada: 524,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,78 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,97–2,99 (2H, m), 3,63–3,65 (1H, m), 3,86–3,88 (1H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 4,70–5,06 (1H, m), 7,11 (1H, brs), 7,39–7,51 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71–7,76 (2H, m).
249		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,886 min; MS Calc.: 519,0; MS Hallada: 520,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, s), 1,73–1,77 (1H, m), 2,64 (2H, m), 3,00–3,08 (2H, m), 3,75–4,19 (2H, m), 4,37–4,49 (2H, m), 5,27 (1H, s), 7,50–7,78 (4H, m), 8,93 (1H, s), 13,31 (1H, s).

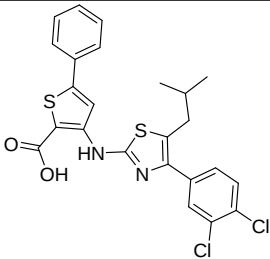
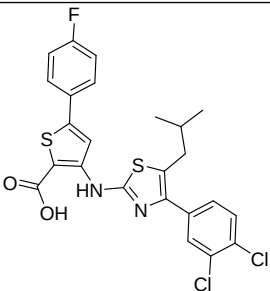
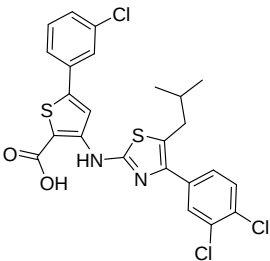
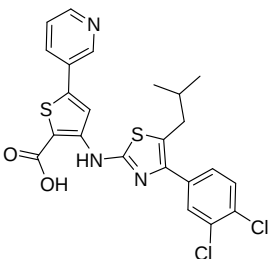
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
250		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,911 min; MS Calc.: 518,0; MS Hallada: 519,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,78 (1H, m), 2,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,05–3,05 (2H, m), 3,38–3,77 (2H, m), 3,97–4,42 (2H, m), 5,23 (1H, s), 7,48–7,53 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78–7,87 (1H, m), 8,57–8,68 (2H, m), 13,28 (1H, s).
251		Método C , La pureza es 94,4%, Rt = 1,898 min; MS Calc.: 470,1; MS Hallada: 471,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,87 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,74–1,77 (1H, m), 2,52 (3H, d, J = 4,0 Hz), 2,61 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,01–3,04 (1H, m), 3,22–3,25 (1H, m), 3,75–3,80 (2H, m), 4,16–4,23 (2H, m), 6,40 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,48–7,51 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz).
252		Método C , La pureza es 94,3%, Rt = 2,053 min; MS Calc.: 532,1; MS Hallada: 533,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88–0,92 (6H, m), 1,74–1,81 (1H, m), 2,64–2,67 (2H, m), 3,02–3,08 (1H, m), 3,20–3,24 (2H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,01 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,25 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,66 (1H, s), 6,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,22 (2H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 7,44–7,53 (3H, m), 7,66–7,74 (1H, m), 7,74 (1H, s), 9,08 (1H, s).
253		Método C , La pureza es 100,0%, Rt = 2,021 min; MS Calc.: 499,1; MS Hallada: 500,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,85–0,87 (6H, m), 1,11–1,20 (6H, m), 1,71–1,76 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,91–2,97 (1H, m), 3,12–3,20 (2H, m), 3,81–3,96 (2H, m), 4,24 (1H, dd, J = 14,4, 13,6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 28,4 Hz), 4,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,47–7,49 (1H, m), 7,65

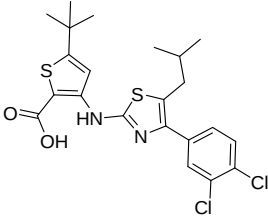
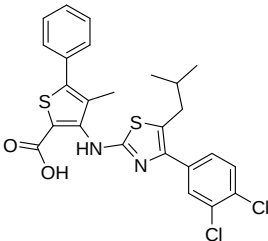
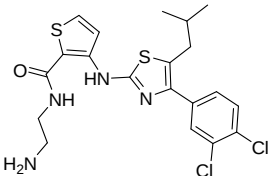
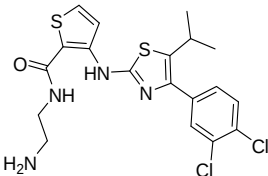
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
			(1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz).
254		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,995 min; MS Calc.: 421,0; MS Hallada: 421,8 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,79–1,86 (1H, m), 2,71–2,73 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,60–7,82 (3H, m), 8,13–8,31 (2H, m), 8,88 (1H, m).
255		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,134 min; MS Calc.: 496,1; MS Hallada: 497,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,82–0,85 (6H, m), 1,67–1,75 (1H, m), 2,57 (2H, d <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,37–7,47 (5H, m), 7,62–7,66 (2H, m), 7,70–7,73 (1H, m), 8,08 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz).
256		Método C , La pureza es 96,6%, Rt = 2,137 min; MS Calc.: 427,1; MS Hallada: 427,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,77–1,81 (1H, m), 2,70 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,57 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,01 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 10,23 (1H, s), 13,16 (1H, brs).
257		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,789 min; MS Calc.: 447,1; MS Hallada: 448,0 [M + H] ⁺ .	δ: 4,38 (3H, s), 6,95–7,16 (2H, m), 7,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,76–7,79 (1H, m), 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 8,36–8,38 (1H, m), 8,58–8,60 (1H, m), 12,8 (1H, brs).

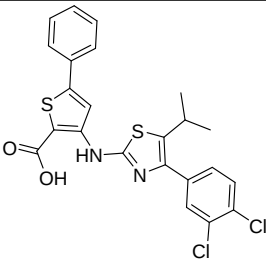
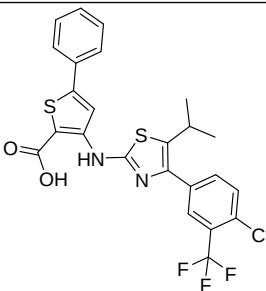
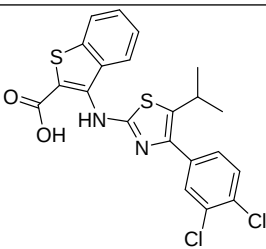
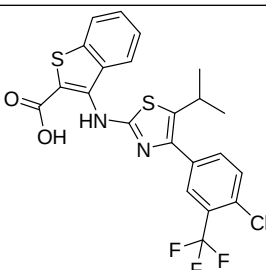
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
258		Método B , La pureza es 97,3%, Rt = 2,218 min; MS Calc.: 407,0; MS Hallada: 408,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,34–3,39 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 11,57 (1H, brs).
259		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,253 min; MS Calc.: 483,0; MS Hallada: 483,8 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,36–3,39 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 7,68–7,73 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,82 (1H, s).
260		Método C , La pureza es 90,0%, Rt = 2,262 min; MS Calc.: 489,0; MS Hallada: 489,7 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,36–3,41 (1H, m), 7,15–7,17 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 6,0, 2,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 4,0, 1,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,72 (1H, s).
261		Método B , La pureza es 91,2%, Rt = 2,236 min; MS Calc.: 441,0; MS Hallada: 442,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,33 (6H, d, J = 5,2 Hz), 3,31–3,39 (1H, m), 7,07–7,11 (1H, m), 7,78–7,87 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,32–8,36 (1H, m), 8,57–8,58 (1H, m), 11,56 (1H, s), 14,09 (1H, brs).

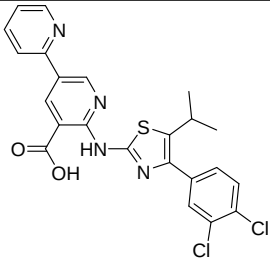
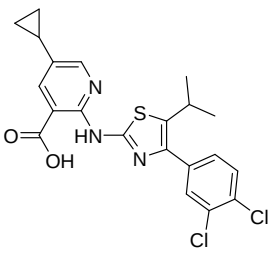
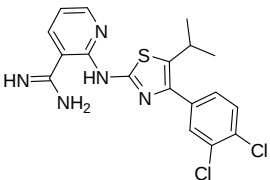
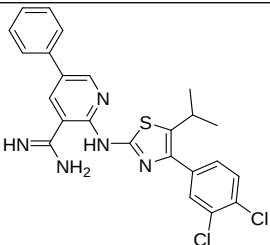
I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
262		Método B , La pureza es 94,3%, Rt = 2,394 min; MS Calc.: 517,1; MS Hallada: 518,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,38 (1H, m), 7,39–7,50 (3H, m), 7,74–7,97 (5H, m), 8,54 (1H, s), 8,93 (1H, s).
263		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,421 min; MS Calc.: 523,0; MS Hallada: 524,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,36 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,34 (1H, m), 7,15–7,17 (1H, m), 7,53–7,55 (2H, m), 7,80–8,00 (3H, m), 8,42 (1H, s), 8,71 (1H, s).
264		Método C , La pureza es 95,3%, Rt = 2,272 min; MS Calc.: 497,2; MS Hallada: 498,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,24–3,32 (1H, m), 3,97 (2H, s), 7,19–7,30 (5H, m), 7,52–7,54 (1H, m), 7,67–7,69 (1H, m), 7,76 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,51 (1H, s), 11,40 (1H, brs), 14,09 (1H, brs).
265		Método C , La pureza es 98,8%, Rt = 2,249 min; MS Calc.: 531,1; MS Hallada: 532,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,51–2,50 (1H, m), 3,97 (2H, s), 7,19–7,35 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86–7,88 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43–8,44 (1H, m), 12,40 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
266		Método C , La pureza es 96,7%, Rt = 2,261 min; MS Calc.: 501,1; MS Hallada: 502,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,35–3,40 (1H, m), 7,14–7,18 (1H, m), 7,48–7,56 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,73 (1H, brs).
267		Método C , La pureza es 99,4%, Rt = 2,242 min; MS Calc.: 513,1; MS Hallada: 514,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,35–3,38 (1H, m), 3,82 (3H, brs), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,23–7,25 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,71 (1H, brs).
268		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,300 min; MS Calc.: 514,1; MS Hallada: 515,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,31 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,35–3,38 (1H, m), 3,88 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,33–7,35 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 14,28 (1H, brs).
269		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,846 min; MS Calc.: 452,0; MS Hallada: 453,0 [M + H] ⁺ .	δ: 4,37 (3H, s), 7,11 (1H, brs), 7,68–7,78 (3H, m), 8,02–8,04 (2H, m), 11,29 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
270		Método C , La pureza es 98,7%, Rt = 2,410 min; MS Calc.: 502,1; MS Hallada: 503,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,82–1,86 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,42–7,50 (2H, m), 7,62–7,74 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,40 (1H, s), 10,67 (1H, s).
271		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,266 min; MS Calc.: 520,1; MS Hallada: 521,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,81–1,83 (1H, m), 2,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,07–7,09 (2H, m), 7,30 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69–7,74 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,20 (1H, s).
272		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,363 min; MS Calc.: 536,1; MS Hallada: 537,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,80–1,87 (1H, m), 2,76 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,50–7,54 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,67–7,69 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,49 (1H, s), 10,36 (1H, s), 13,35 (1H, brs).
273		Método C , La pureza es 95,8%, Rt = 2,068 min; MS Calc.: 503,2; MS Hallada: 504,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,78–1,83 (1H, m), 2,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,47–7,50 (1H, m), 7,62–7,65 (1H, m), 7,71–7,73 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,04–8,07 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,55–8,57 (1H, m), 8,90 (1H, s), 11,52 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
274		Método C , La pureza es 99,6%, Rt = 2,302 min; MS Calc.: 482,1; MS Hallada: 483,2 [M + H] ⁺ .	δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 (9H, s), 1,78–1,82 (1H, m), 2,73 (2H, d J = 6,8 Hz), 7,11 (1H, brs), 7,58 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, s), 10,63 (1H, brs).
275		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 2,273 min; MS Calc.: 516,0; MS Hallada: 517,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,88 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,76–1,79 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,07 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 6,0, 3,6 Hz), 7,42–7,45 (4H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,23 (1H, brs).
276		Método B , La pureza es 98,9%, Rt = 2,252 min; MS Calc.: 468,1; MS Hallada: 469,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,77–1,84 (1H, m), 2,72 (2H, d J = 7,2 Hz), 2,98 (2H, dd, J = 12,4, 5,6 Hz), 3,08–3,10 (1H, m), 3,51 (2H, dd, J = 11,6, 5,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79–7,81 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,06 (2H, brs), 8,42 (1H, t, J = 5,2 Hz).
277		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 2,106 min; MS Calc.: 454,1; MS Hallada: 455,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,28 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,98 (2H, dd, J = 11,6, 5,6 Hz), 3,31–3,38 (1H, m), 3,50 (2H, dd, J = 11,6, 6,0 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,03 (2H, brs), 8,41 (1H, t, J = 5,2 Hz).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
278		Método C , La pureza es 88,8%, Rt = 2,241 min; MS Calc.: 488,1; MS Hallada: 489,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,31 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,40–3,42 (1H, m), 7,42–7,51 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,70–7,74 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,42 (1H, s), 10,29 (1H, s), 13,30 (1H, brs).
279		Método C , La pureza es 98,1%, Rt = 2,204 min; MS Calc.: 522,0; MS Hallada: 523,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,38–3,41 (1H, m), 7,12 (2H, brs), 7,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,20 (1H, s).
280		Método B , La pureza es 96,1%, Rt = 2,299 min; MS Calc.: 462,0; MS Hallada: 463,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,27–3,34 (1H, m), 7,40–7,47 (2H, m), 7,53–7,57 (1H, m), 7,61–7,66 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz).
281		Método B , La pureza es 99,1%, Rt = 2,286 min; MS Calc.: 496,0; MS Hallada: 497,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,27 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,27–3,33 (1H, m), 7,41–7,45 (1H, m), 7,52–7,56 (1H, m), 7,73 (2H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,09 (1H, s), 13,46 (1H, brs).

I-#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
282		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,086 min; MS Calc.: 484,1; MS Hallada: 484,8 [M + H] ⁺ .	δ: 1,34 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,46 (1H, m), 7,35–7,90 (5H, m), 8,06–8,08 (1H, m), 8,67 (1H, s), 9,00–9,16 (2H, m).
283		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,306 min; MS Calc.: 447,1; MS Hallada: 448,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,74–0,78 (2H, m), 0,95–1,00 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,97–2,08 (1H, m), 3,35–3,41 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,41 (1H, s), 14,09 (1H, brs).
284		Método C , La pureza es 98,5%, Rt = 2,880 min; MS Calc.: 405,1; MS Hallada: 406,2 [M + H] ⁺ .	δ: 1,28 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,31–3,34 (1H, m), 6,80–6,83 (1H, m), 7,49–7,51 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,15–8,17 (1H, m), 8,37–8,38 (1H, m), 9,31 (3H, brs).
285		Método C , La pureza es 92,3%, Rt = 2,492 min; MS Calc.: 481,1; MS Hallada: 482,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,29–1,33 (6H, m), 3,33–3,37 (1H, m), 7,34–7,36 (1H, m), 7,46–7,54 (3H, m), 7,67–7,69 (1H, m), 7,76–7,81 (3H, m), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,31 (3H, brs).

Ejemplo 5. Pruebas de compuestos en ensayo de unión de eIF4E/4G2 humano

[0626] eIF4E humano (aa 28–217) con una etiqueta His C-terminal se expresó en *E. coli* en cuerpos de inclusión. La proteína se solubilizó con 8 M de urea y se purificó en condiciones de

desnaturalización usando columnas de HP HisTrap cargadas con níquel (GE Healthcare). La proteína purificada luego se replegó diluyendo en 20 mM Hepes pH 7,0, 0,5 M NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5 M arginina más 6 M urea, y luego dializando durante la noche en el mismo tampón sin la urea. La proteína se dializó adicionalmente en 20 mM Hepes, pH 6,5, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, y se concentró usando columnas FF de sefarosa Hitrap SP (GE Healthcare). La proteína concentrada se dializó en 20 mM Hepes, pH 7,0, 0,5M NaCl, 5 mM DTT y 10% glicerol, y se almacenó a -80°C hasta su uso.

[0627] Los compuestos de ensayo (3,43 mM de solución madre en DMSO) se diluyeron 2 veces en series en DMSO (10 puntos de concentración). Las soluciones de compuestos (1,2 μl /pocillo) se agregaron a microplacas de polipropileno negras de 384 pocillos (Matrix, Thermal Scientific). Se agregaron 22 microlitros por pocillo de tampón de ensayo (50 mM NaPi, pH 6,5, 50 mM KCl, 1 mM DTT y 0,5 mg/ml de gamma globulina) y 8 microlitros por pocillo de 82,5 nM de eIF4E purificado en tampón de ensayo. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente ($20-23^{\circ}\text{C}$) durante 4 horas. El péptido 4G2 marcado con biotina (Ac-Lys-Gln-Tyr-Asp-Arg-Glu-Phe-Leu-Leu-Asp-Phe-Gln-Phe-Met-Pro-Lys(Aha-Bio)-NH₂, 1,75 μM de solución madre en DMSO) se diluyó hasta 0,14 μM en tampón de ensayo (sin DTT) y se agregó 5 μl /pocillo. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min. Luego se agregaron 5 microlitros por pocillo de 6,4 nM Eu-estreptavidina (Eu-SA, Perkin Elmer) y 80 nM de alofocianina (APC)-anticuerpo anti His (Columbia Biosciences) en tampón de ensayo (sin DTT), y las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min.

[0628] Las señales de ensayo se monitorearon leyendo la excitación a 340 nm y la fluorescencia de emisión a 615 nm y 665 nm en un lector Envision (Perkin Elmer). La señal de ensayo (R_n) TR-FRET normalizada (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$R_n = [(A - B_a - C \times D) / (D - B_d)] \times (D_c - B_d)$$

donde A es la intensidad de fluorescencia de la muestra a 665 nm,

D es la intensidad de fluorescencia de la muestra a 615 nm,

B_a y B_d son los fondos de placa a 665 nm y 615 nm, respectivamente,

D_c es la intensidad de fluorescencia de 0,78 nM Eu-SA en el tampón de ensayo a 615 nm

El factor de charla cruzada (C) se determina mediante la siguiente fórmula:

$$C = (A_c - B_a) / (D_c - B_d)$$

donde A_c es la intensidad de fluorescencia de 0,78 nM Eu-SA en el tampón de ensayo a 665 nm.

[0629] Los valores de IC₅₀ se calcularon usando el programa xLFit (IDBS). La Tabla 2 a continuación enumera la EC₅₀ de algunos compuestos, en donde A representa $EC_{50} \leq 1 \mu\text{M}$; B

representa $1 \mu\text{M} < \text{EC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$; y C representa $\text{EC}_{50} > 10 \mu\text{M}$.

Tabla 2. IC₅₀ de ciertos compuestos ejemplares

Comp. Nro.	IC ₅₀	Comp. Nro.	IC ₅₀	Comp. Nro.	IC ₅₀
I-1	A	I-97	B	I-195	C
I-2	A	I-98	C	I-196	B
I-3	A	I-99	B	I-197	B
I-4	B	I-100	A	I-198	C
I-5	B	I-101	A	I-199	C
I-6	A	I-103	A	I-200	C
I-7	A	I-104	A	I-201	C
I-8	B	I-105	B	I-202	C
I-9	B	I-106	B	I-203	B
I-10	B	I-107	A	I-204	C
I-11	B	I-108	A	I-205	C
I-12	B	I-109	B	I-206	B
I-13	B	I-110	B	I-207	B
I-14	B	I-111	A	I-208	A
I-15	B	I-114	B	I-209	A
I-16	B	I-115	C	I-210	A
I-17	A	I-116	C	I-211	C

I-18	A	I-117	B	I-212	A
I-19	A	I-119	B	I-213	A
I-20	A	I-120	B	I-214	B
I-21	B	I-121	B	I-215	A
I-22	A	I-122	B	I-216	A
I-23	A	I-124	C	I-217	A
I-24	B	I-125	C	I-218	C
I-25	A	I-126	A	I-219	B
I-26	B	I-127	B	I-220	B
I-27	A	I-128	C	I-221	B
I-28	C	I-129	B	I-222	B
I-29	B	I-130	C	I-223	B
I-30	B	I-131	B	I-224	B
I-31	C	I-132	B	I-225	A
I-32	B	I-133	C	I-226	A
I-33	B	I-134	B	I-227	B
I-34	B	I-135	B	I-228	B
I-35	B	I-136	B	I-229	A
I-36	B	I-137	B	I-230	C
I-37	B	I-138	A	I-231	C

I-38	B	I-139	B	I-232	B
I-39	B	I-140	C	I-233	A
I-40	B	I-141	B	I-234	B
I-41	B	I-142	A	I-235	A
I-42	B	I-143	C	I-236	A
I-43	B	I-144	B	I-237	A
I-44	B	I-145	C	I-238	B
I-45	B	I-146	C	I-239	B
I-46	B	I-147	B	I-240	B
I-47	A	I-148	C	I-241	A
I-48	A	I-149	C	I-242	A
I-49	A	I-150	B	I-243	A
I-50	B	I-151	B	I-244	A
I-51	A	I-152	B	I-245	B
I-52	A	I-153	C	I-246	B
I-53	B	I-154	B	I-247	A
I-54	B	I-155	B	I-248	A
I-55	A	I-156	B	I-249	B
I-56	B	I-157	B	I-250	B
I-57	A	I-158	B	I-251	B

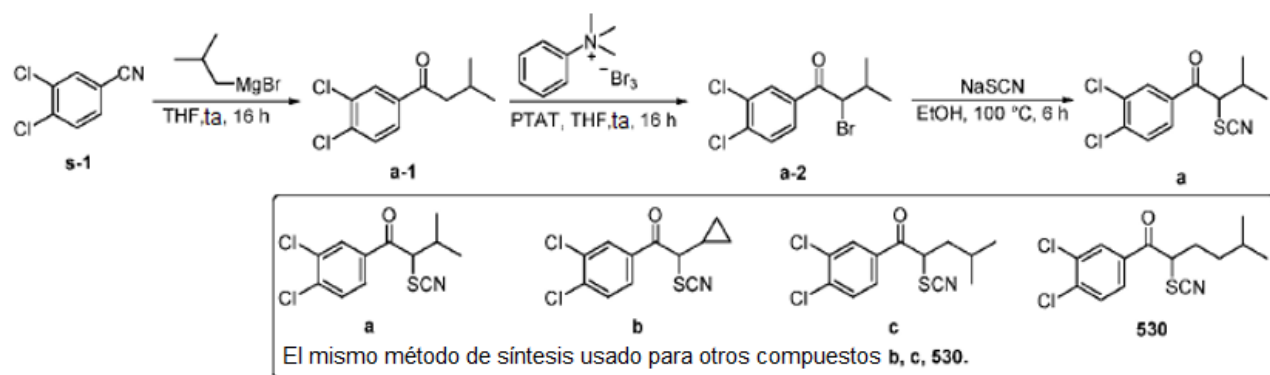
I-58	C	I-159	B	I-252	A
I-59	A	I-160	C	I-253	B
I-60	A	I-161	B	I-254	B
I-61	C	I-162	B	I-255	B
I-62	B	I-163	B	I-256	A
I-63	B	I-164	B	I-257	A
I-64	B	I-165	B	I-258	A
I-65	A	I-166	B	I-259	A
I-66	B	I-167	B	I-260	A
I-67	B	I-168	B	I-261	A
I-68	B	I-169	B	I-262	A
I-69	B	I-170	B	I-263	A
I-70	B	I-171	A	I-264	A
I-71	C	I-172	B	I-265	A
I-72	C	I-173	B	I-266	A
I-73	B	I-174	A	I-267	A
I-74	A	I-175	B	I-268	A
I-75	B	I-176	B	I-269	B
I-76	C	I-177	A	I-270	A
I-77	B	I-178	B	I-271	A

I-78	B	I-179	B	I-272	A
I-79	B	I-180	A	I-273	A
I-80	B	I-181	C	I-274	A
I-81	B	I-182	B	I-275	A
I-82	B	I-183	C	I-276	B
I-83	C	I-184	B	I-277	B
I-84	C	I-185	B	I-278	A
I-85	B	I-186	C	I-279	A
I-86	C	I-187	C	I-280	A
I-87	A	I-188	C	I-281	A
I-88	C	I-189	C	I-282	A
I-89	C	I-190	A	I-283	A
I-90	C	I-191	B	I-284	C
I-93	B	I-192	B	I-285	C
I-94	A	I-193	C	I-286	C
I-96	A	I-194	C	I-287	C
				I-288	C
I-309	A	I-310	A	I-320	A
I-321	A	I-322	A	I-323	A
I-324	A	I-325	A	I-326	A

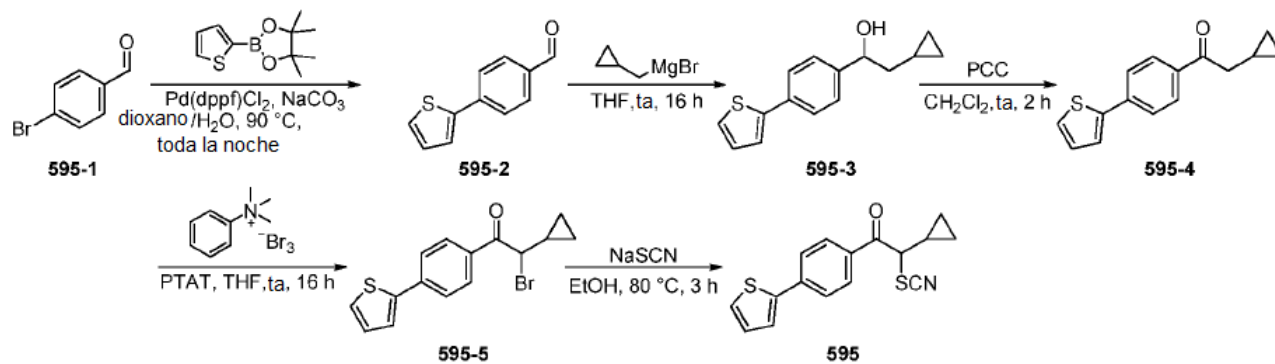
I-327	A	I-329	A	I-330	A
I-331	A	I-332	A	I-333	A

Ejemplo 6. Síntesis de los Compuestos I-289 a I-319

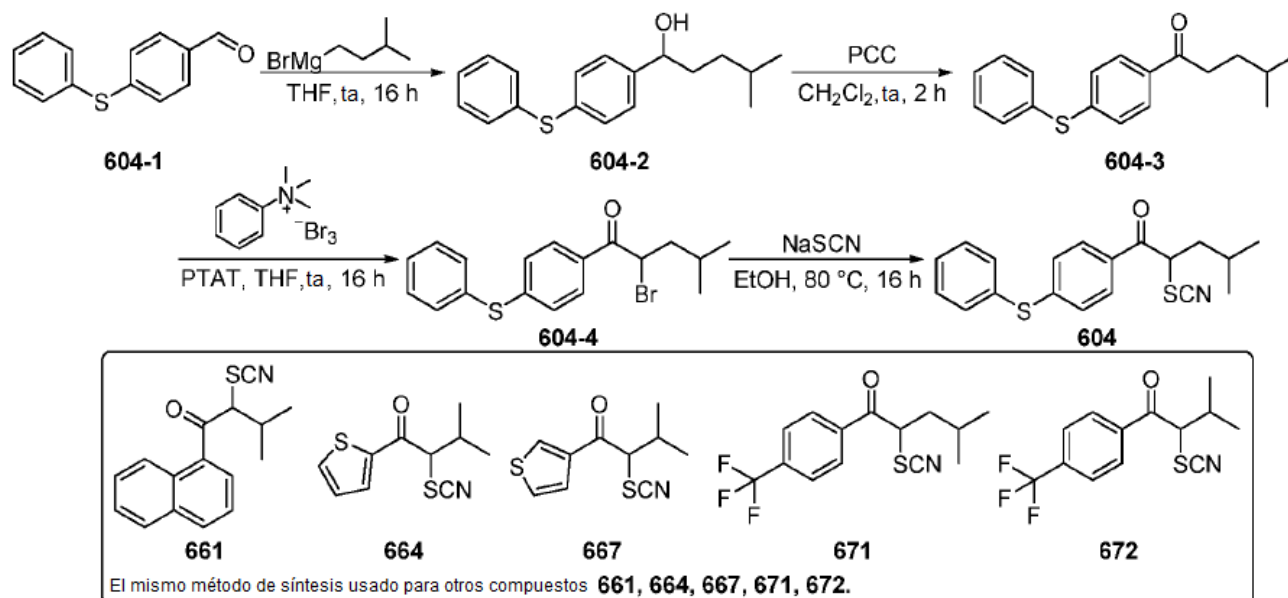
Esquema 1: Vía para los Compuestos a, b, c, 530



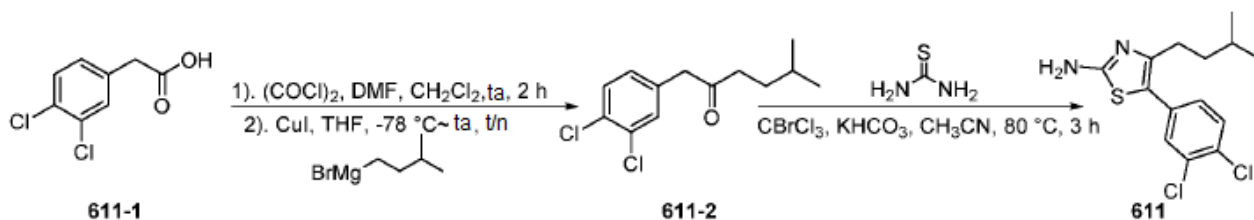
5 Esquema 2: Vía para el Compuesto 595



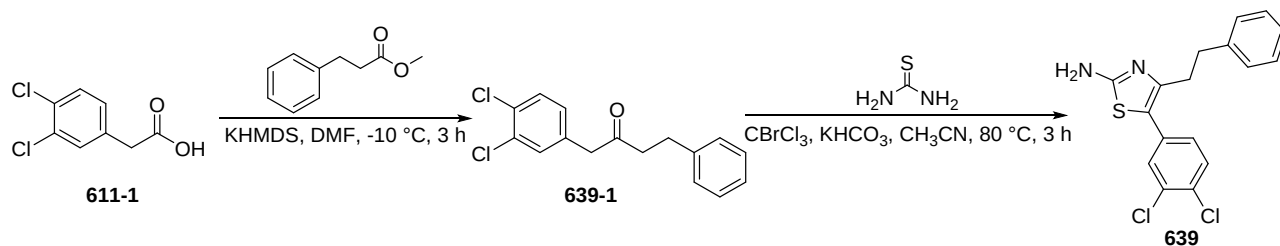
Esquema 3: Vía para los Compuestos 604, 661, 664, 667, 671, 672



Esquema 4: Vía para el Compuesto 611

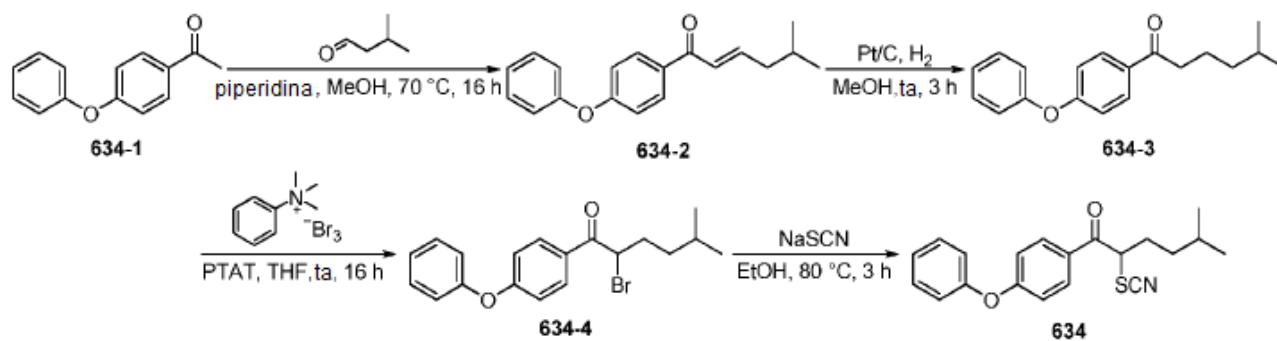


Esquema 5: Vía para el Compuesto 639

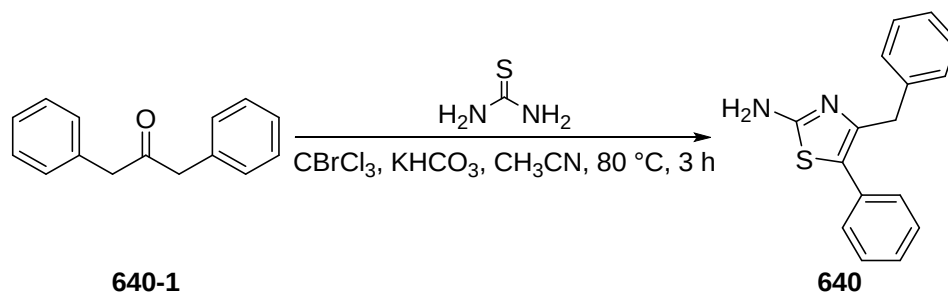


5

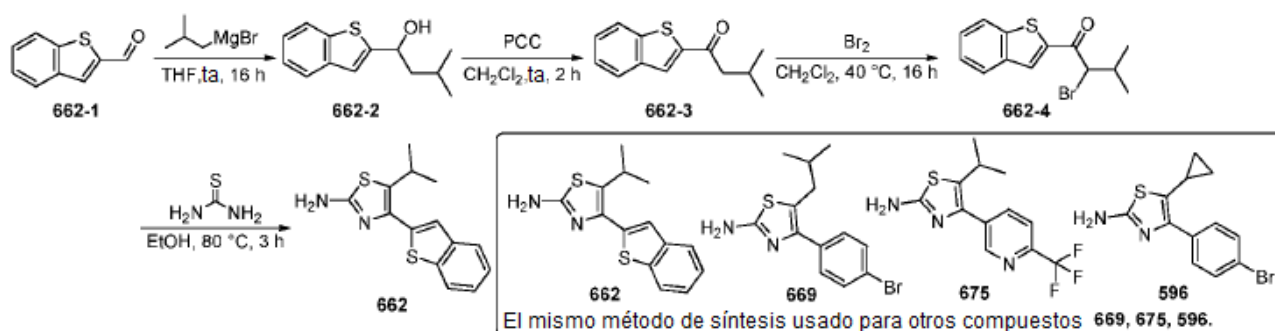
Esquema 6: Vía para el Compuesto 634



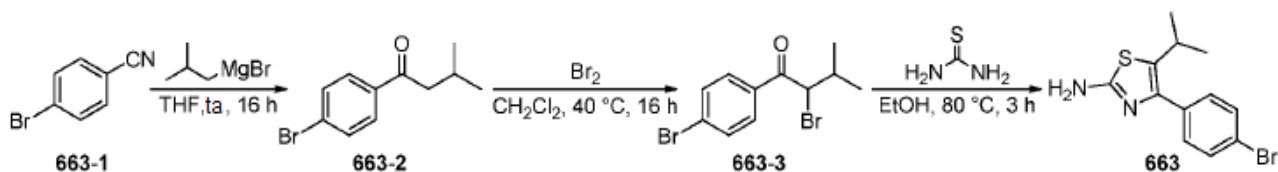
Esquema 7: Vía para el Compuesto 640



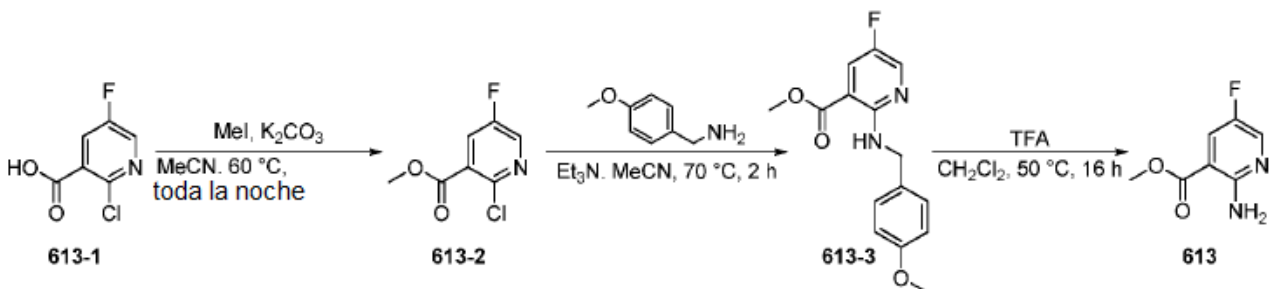
Esquema 8: Vía para los Compuestos 662, 669, 675, 596



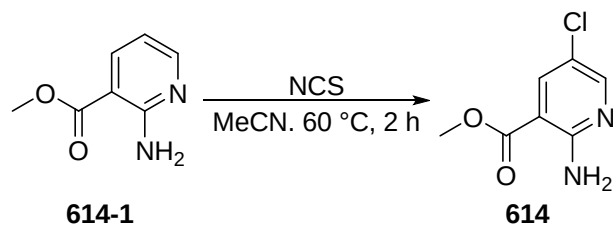
Esquema 9: Vía para el Compuesto 663



Esquema 10: Vía para el Compuesto 613

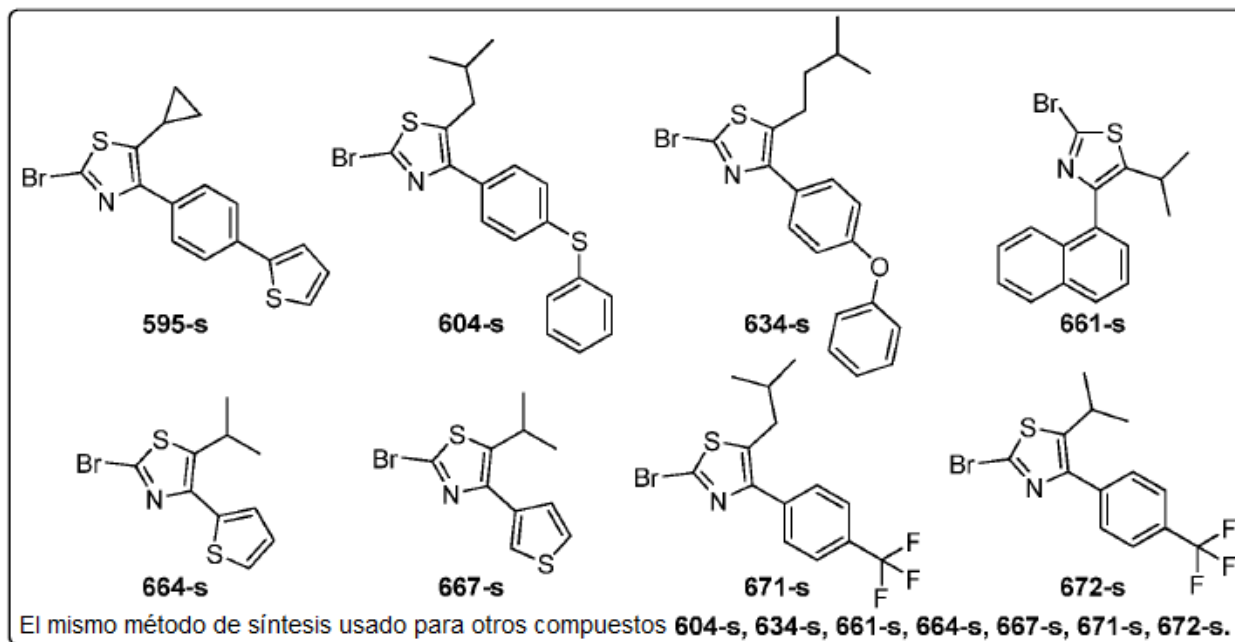
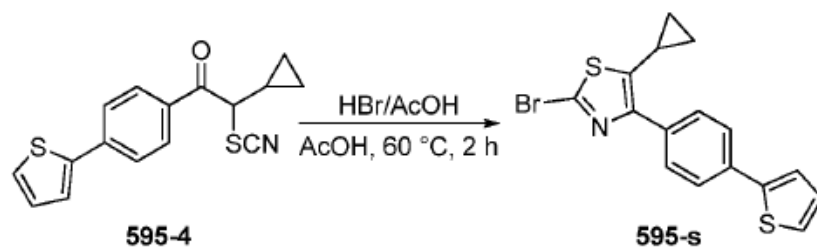


Esquema 11: Vía para el Compuesto 614

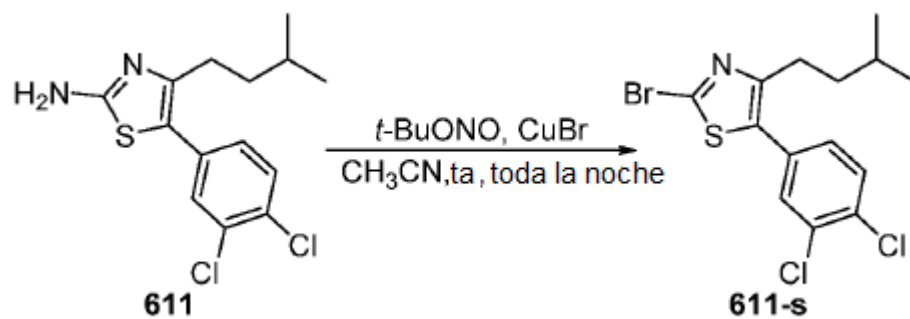


Esquema 12: Vía para los Compuestos 595-s, 596-s, 604-s, 634-s, 661-s, 664-s, 667-s, 671-s

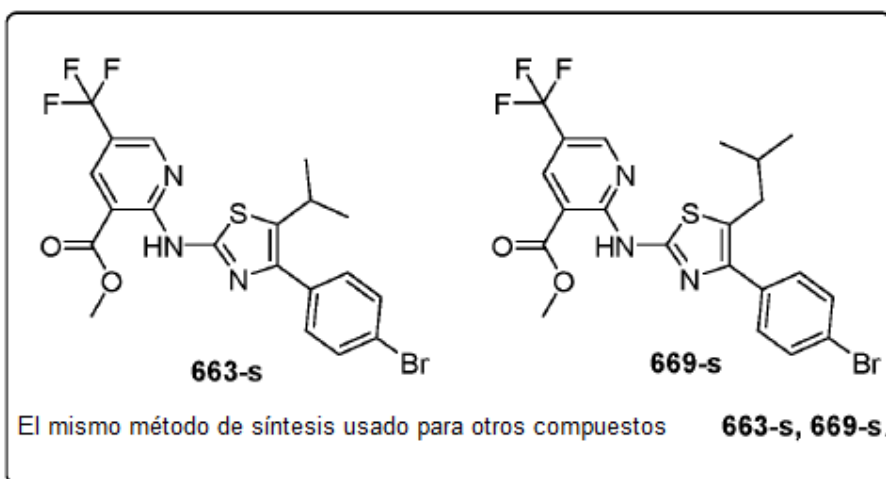
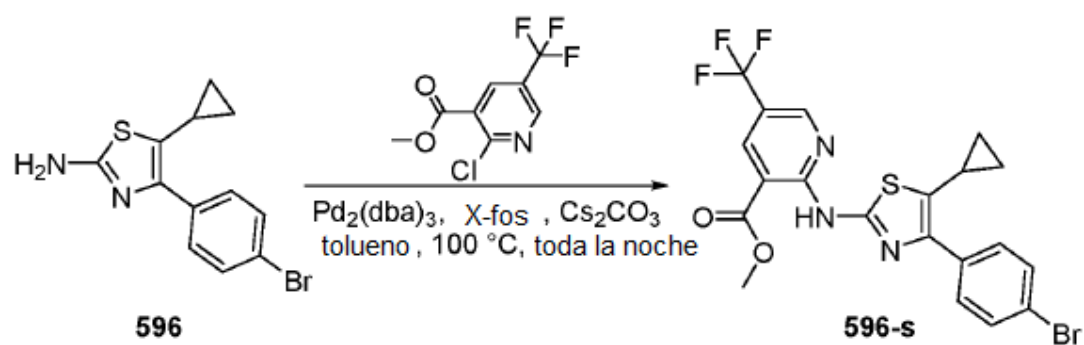
s, 672-s



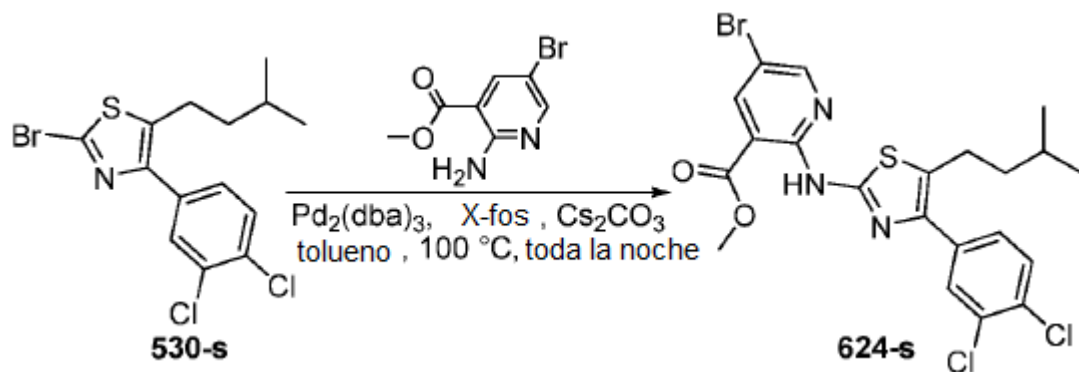
Esquema 13: Vía para el Compuesto 611-s



5 Esquema 14: Vía para los Compuestos 596-s, 663-s, 669-s

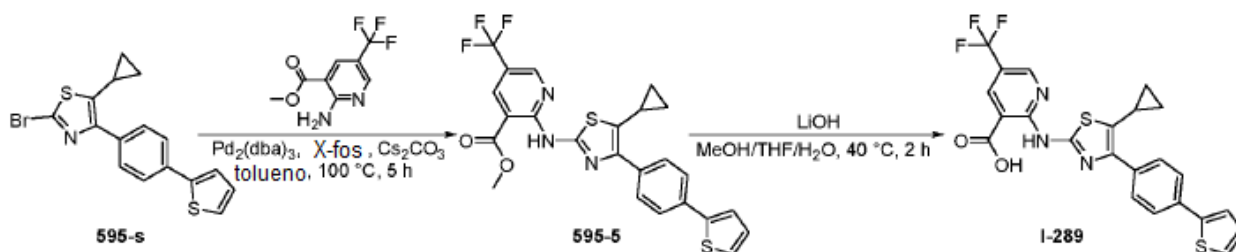


Esquema 15: Vía para el Compuesto 624-s



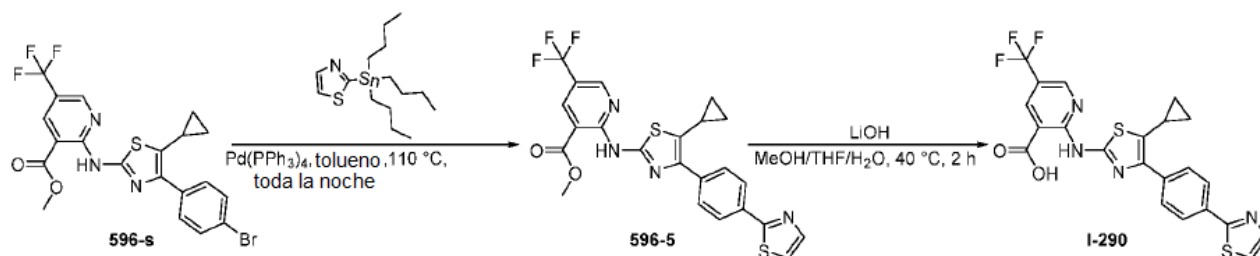
Esquema 16: Vía para los Compuestos I-289, I-294, I-298, I-301 a I-304, I-308, I-311, I-314,

5 I-315, I-317, I-318



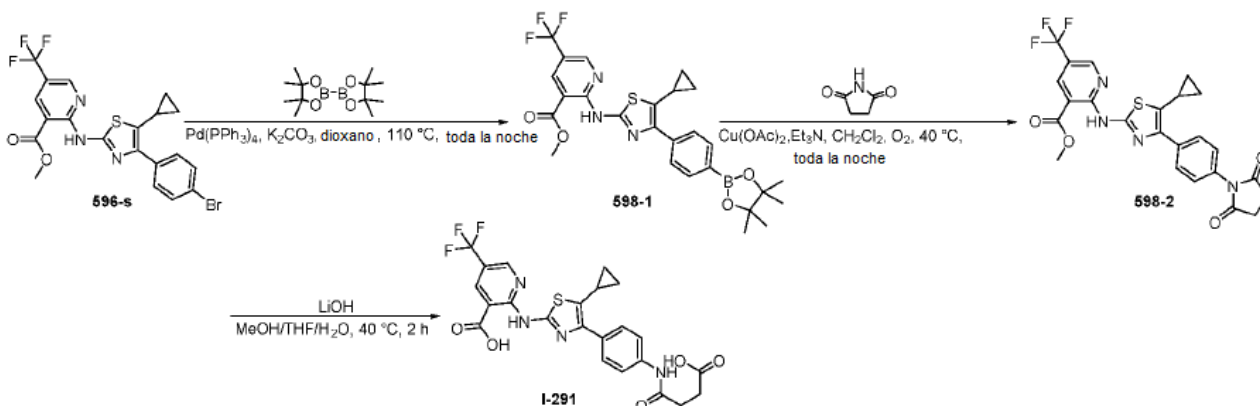
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-294, I-298, I-301 a I-304, I-308, I-311, I-314, I-315, I-317, I-318

Esquema 17: Vía para los Compuestos I-290, I-299



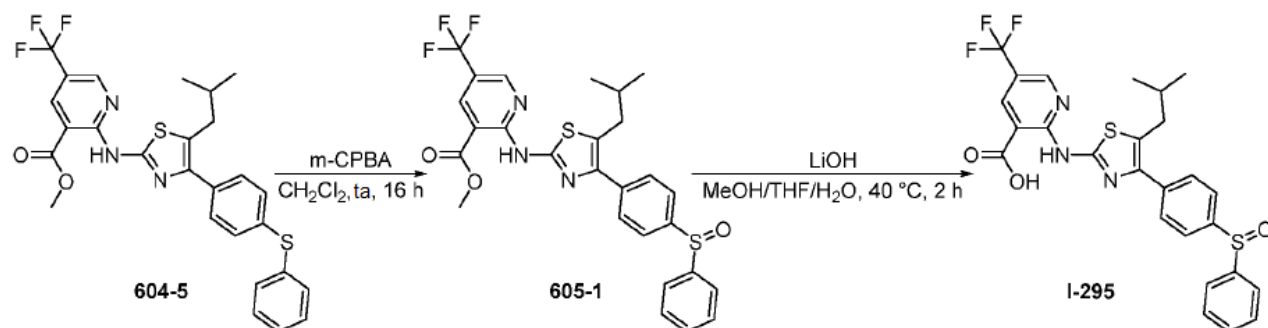
El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-299.

Esquema 18: Vía para el Compuesto I-291



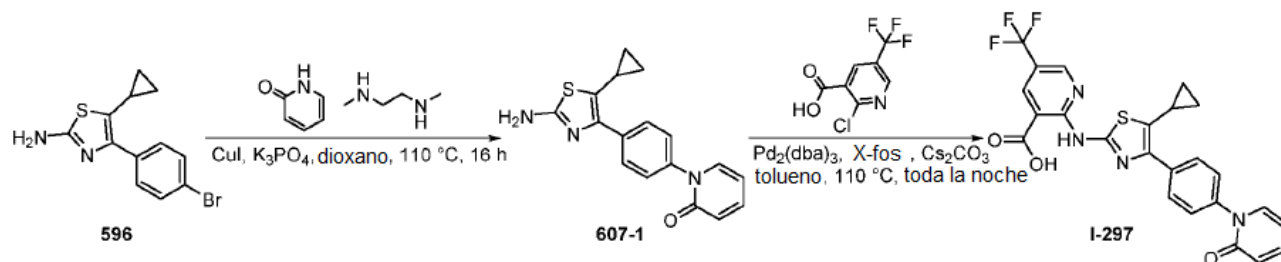
5

Esquema 19: Vía para los Compuestos I-295, I-296

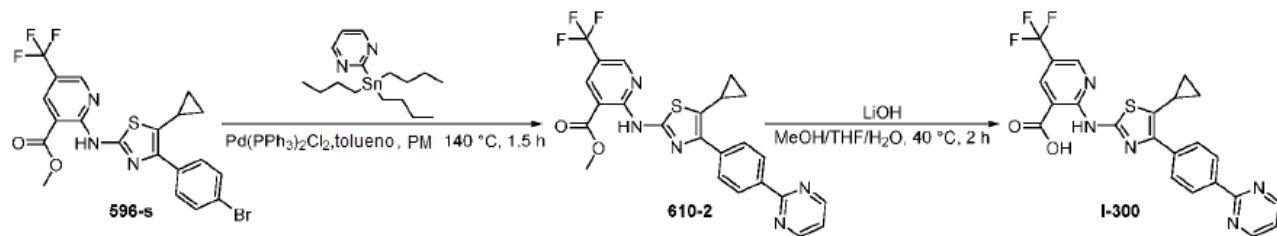


El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-296.

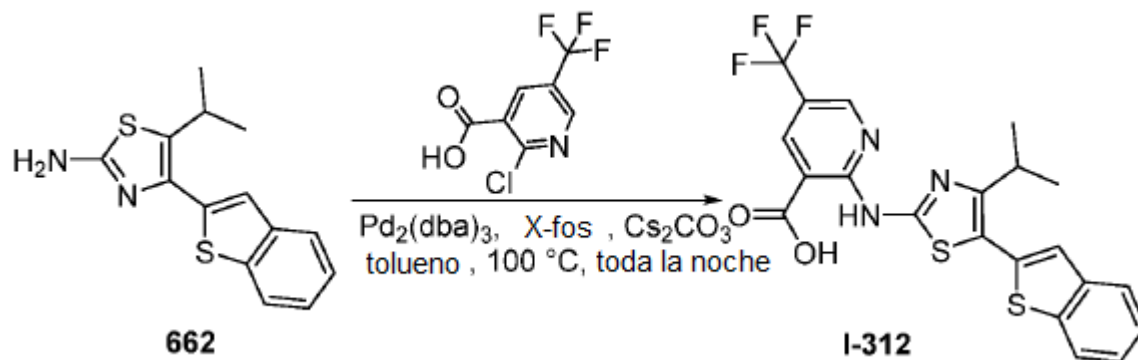
Esquema 20: Vía para el Compuesto I-297



Esquema 21: Vía para el Compuesto 300

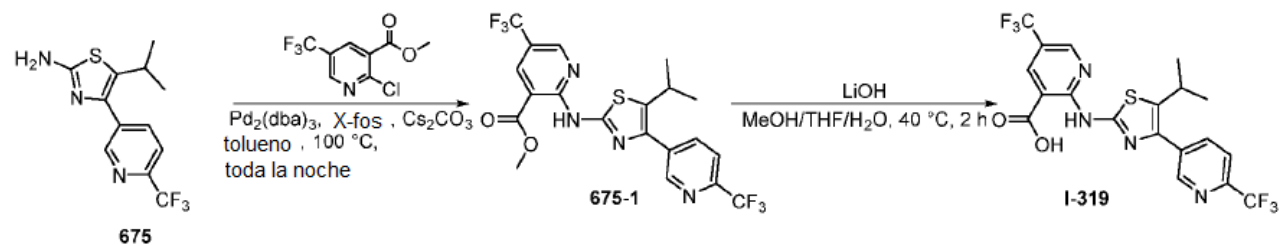


Esquema 22: Vía para el Compuesto I-312



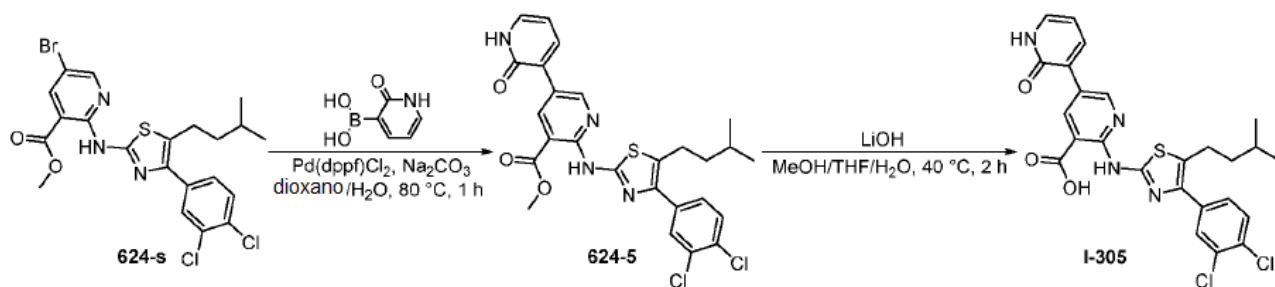
5

Esquema 23: Vía para los Compuestos I-309, I-310, I-319



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-309, I-310

Esquema 24: Vía para los Compuestos I-305 a I-307, I-313, I-316



El mismo método de síntesis usado para otros compuestos I-306, I-307, I-313, I-316

[0630] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

[0631] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

[0632] **Método A** (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

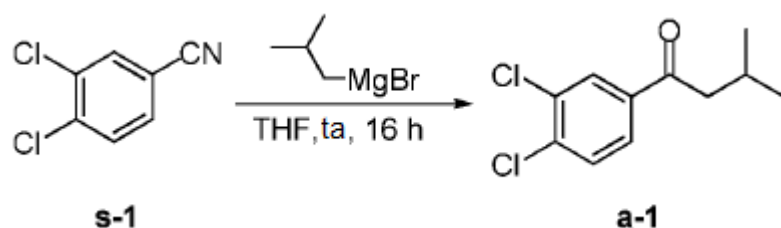
[0633] **Método B** (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + 0,05 % TFA] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min).

[0634] **Método C** (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5%

[CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min).

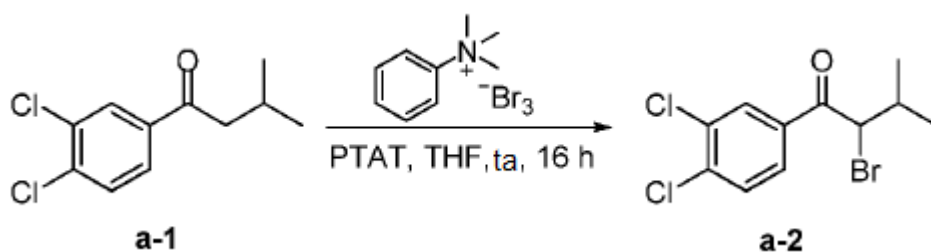
[0635] **Método D** (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); temperatura de columna: 45 °C; velocidad de flujo: 2,3 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] a 0% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 100% [CH₃CN] en 1,75 min, luego en esta condición durante 0,8 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH₄HCO₃] y 5% [CH₃CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,1 min).

Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–1)



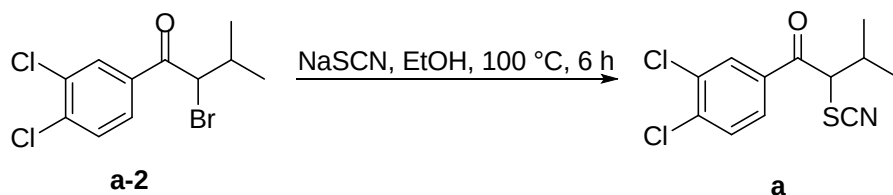
[0636] A una solución de **s-1** (10,0 g, 58,1 mmol) en THF (100 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 87,1 ml, 87,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **a-1** (7,50 g, 55,8% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2–bromo–1–(3,4–diclorofenil)–3–metilbutan–1–ona (a–2)



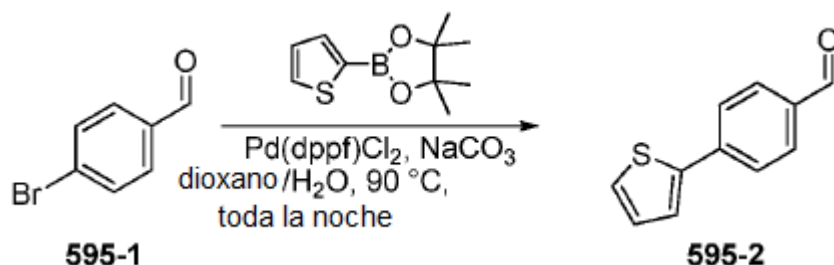
[0637] Una mezcla de **a-1** (7,50 g, 32,5 mmol) y PTAT (18,3 g, 48,7 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60 ml x 2) y salmuera (80 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **a-2** (10,1 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–3–metil–2–tiocianatobutan–1–ona (**a**)



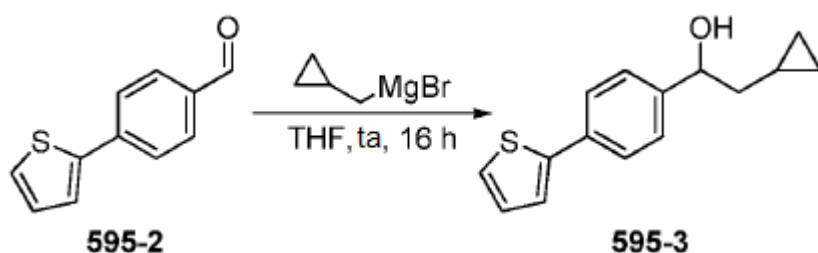
[0638] Una mezcla de **a-2** (10,1 g, 32,5 mmol) y NaSCN (5,26 g, 64,9 mmol) en EtOH (100,0 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **a** (5,32 g, 57,0% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 4-(tiofen-2-il)benzaldehído (595-2)



[0639] Una mezcla de **595-1** (1,50 g, 8,11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,04 g, 9,73 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (593 mg, 0,811 mmol) y Na₂CO₃ (1,72 g, 16,2 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 10/1, 22,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **595-2** (1,70 g, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

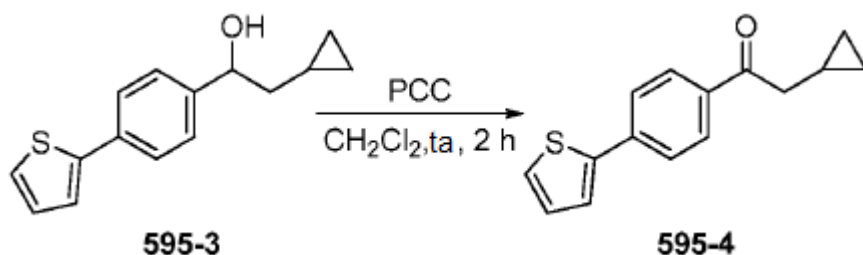
Síntesis de 2-ciclopropil-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etanol (595-3)



[0640] A una solución de **595-2** (1,70 g, 9,03 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de (ciclopropilmetil) magnesio (1,0 M en THF, 13,5 ml, 13,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (50,0 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar

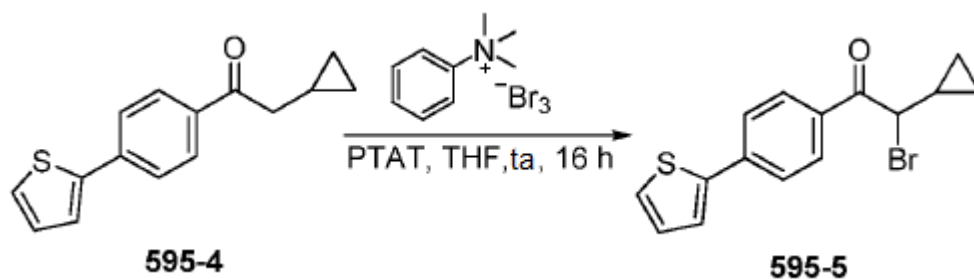
595-3 (1,50 g, 68,0% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-ciclopropil-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etanona (595-4)



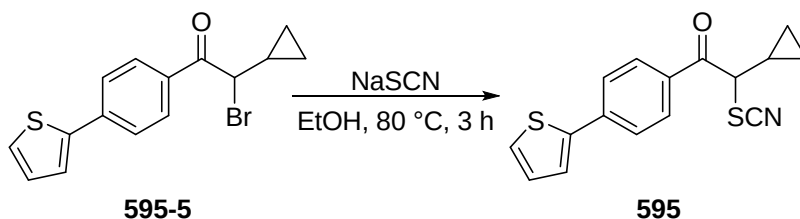
[0641] A una solución de **595-3** (1,50 g, 6,14 mmol) en CH_2Cl_2 (20,0 ml) se agregó PCC (2,65 g, 12,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **595-4** (1,35 g, 90,7% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-bromo-2-ciclopropil-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etanona (595-5)



[0642] Una mezcla de **595-4** (1,35 g, 5,57 mmol) y PTAT (3,13 g, 8,36 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (30,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **595-5** (1,90 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

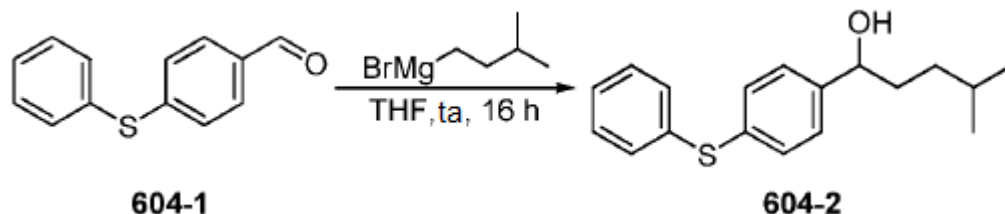
Síntesis de 2-ciclopropil-2-tiocianato-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etanona (595)



[0643] Una mezcla de **595-5** (1,90 g, 5,91 mmol) y NaSCN (959 mg, 11,8 mmol) en EtOH (20,0 ml)

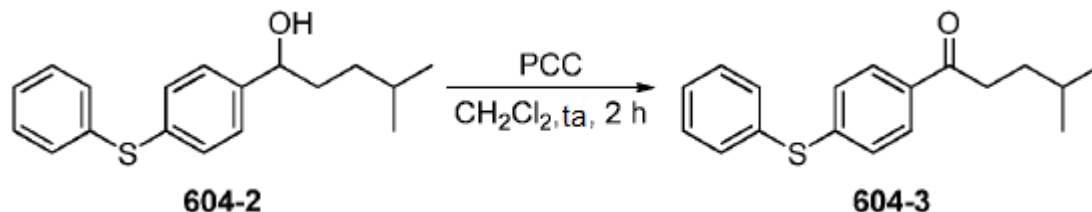
se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **595** (1,50 g, 84,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-metil-1-(4-(feniltio)fenil)pentan-1-ol (604-2)



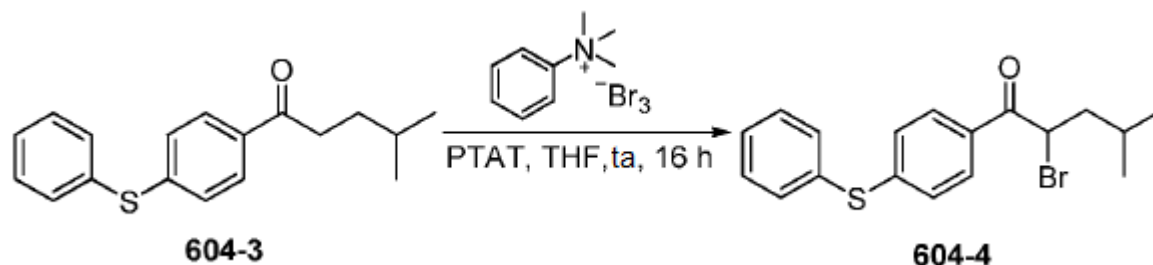
[0644] A una solución de **604-1** (5,0 g, 23,3 mmol) en THF (30,0 ml) se agregó bromuro de isopentil magnesio (1,0 M en THF, 35,0 ml, 35,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (50,0 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **604-2** (3,80 g, 56,9% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 4-metil-1-(4-(feniltio)fenil)pentan-1-ona (604-3)



[0645] A una solución de **604-2** (3,80 g, 13,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agregó PCC (5,72 g, 26,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **604-3** (2,50 g, 66,3% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

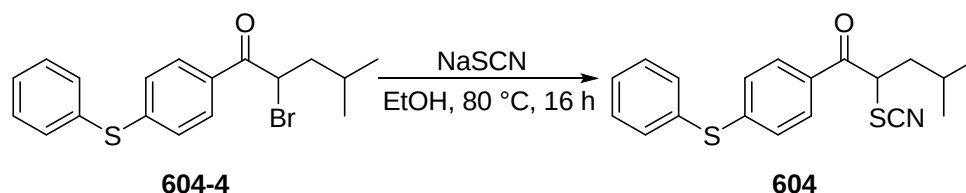
Síntesis de 2-bromo-4-metil-1-(4-(feniltio)fenil)pentan-1-ona (604-4)



[0646] Una mezcla de **604-3** (2,50 g, 8,79 mmol) y PTAT (4,94 g, 13,2 mmol) en THF (30,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (30,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro.

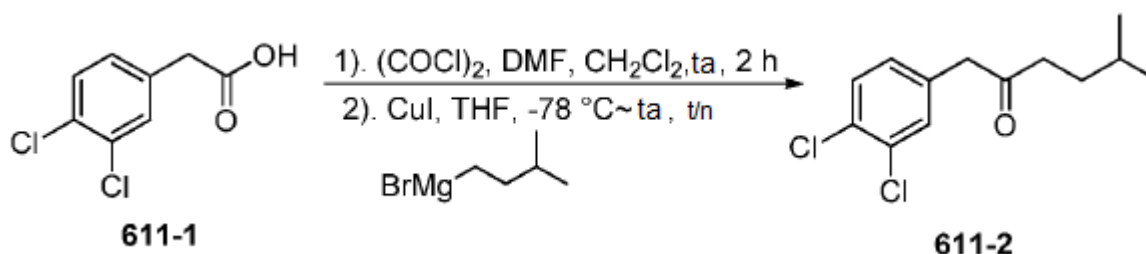
- 5 La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **604-4** (2,20 g, 68,9% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 4-metil-1-(4-(feniltio)fenil)-2-tiocianatopentan-1-ona (604)



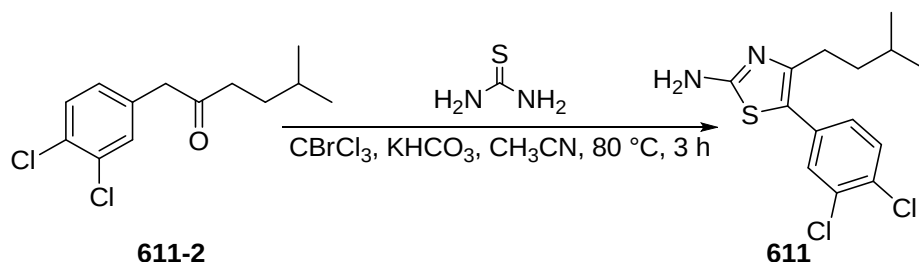
- 10 [0647] Una mezcla de **604-4** (2,20 g, 6,06 mmol) y NaSCN (982 mg, 12,1 mmol) en EtOH (15,0 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **604** (1,40 g, 67,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metilhexan-2-ona (611-2)



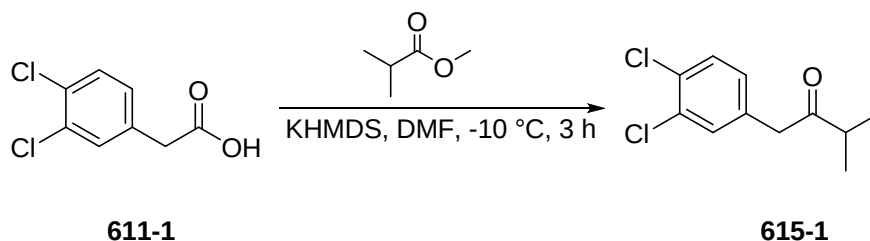
- 15 [0648] A una solución de **611-1** (5,0 g, 24,4 mmol) y (COCl)₂ (3,40 g, 26,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20,0 ml) se agregó DMF (2 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se disolvió con THF (20,0 ml). La solución se agregó a la mezcla de bromuro de isopentil magnesio (1,0 M en THF, 36,6 ml, 36,6 mmol) y CuI (697 mg, 3,66 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
- 20 Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 80,0 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **611-2** (2,70 g, 42,7% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.
- 25

Síntesis de 5-(3,4-diclorofenil)-4-isopentiltiazol-2-amina (611)



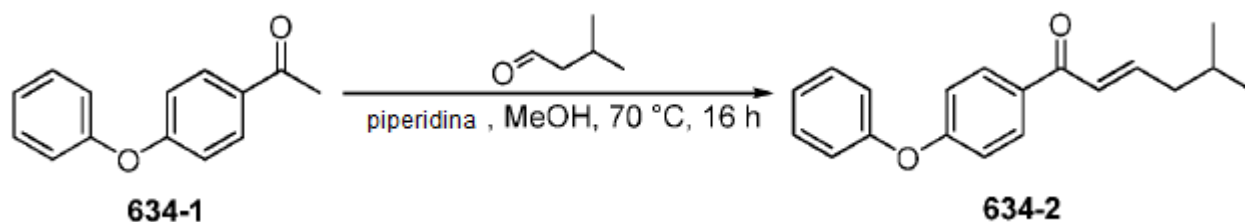
[0649] Una mezcla de **611-2** (2,70 g, 10,4 mmol), tiourea (1,59 g, 20,8 mmol), CBrCl₃ (2,0 ml) y KHCO₃ (2,09 g, 20,8 mmol) en CH₃CN (15,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **611** (1,70 g, 51,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3-metilbutan-2-ona (615-1)

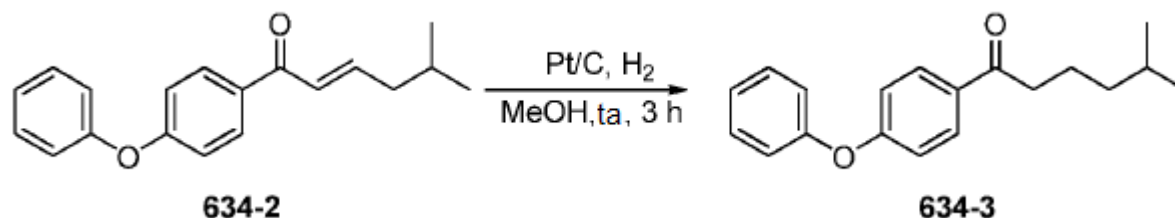


[0650] A una solución de **611-1** (1,30 g, 6,34 mmol) e isobutirato de metilo (648 mg, 6,34 mmol) en DMF (12,0 ml) se agregó KHMDS (1,0 M en THF, 25,0 ml) a -10 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se extinguió con NH₄Cl acuoso (sat., 80,0 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **615-1** (900 mg, 61,4% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

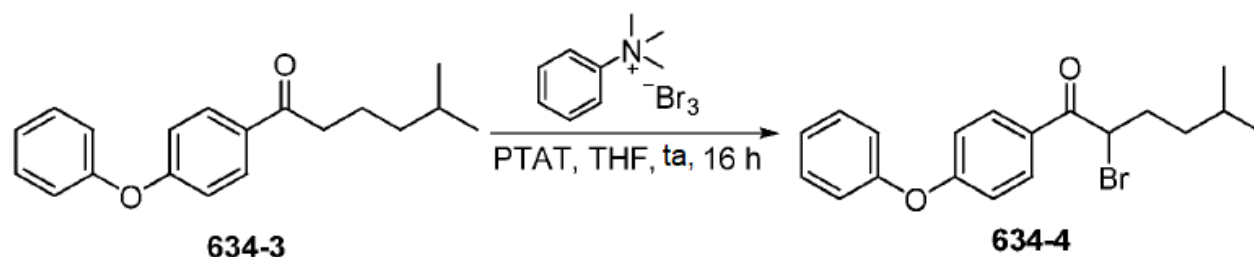
Síntesis de (E)-5-metil-1-(4-fenoxifenil)hex-2-en-1-ona (634-2)



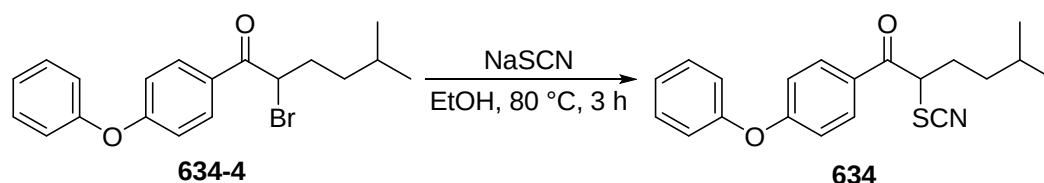
[0651] Una mezcla de **634-1** (5,0 g, 26,5 mmol), 3-metilbutanal (5,0 ml) y piperidina (0,5 ml) en MeOH (20,0 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **634-2** (1,20 g, 18,2% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-metil-1-(4-fenoxifenil)hexan-1-ona (634-3)

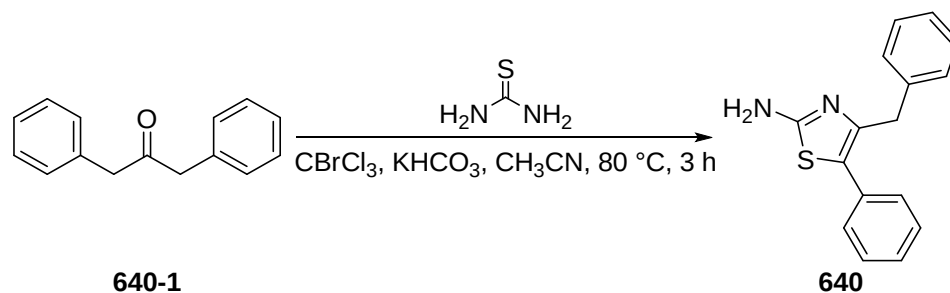
[0652] Una mezcla de **634-2** (1,20 g, 4,28 mmol) y Pt/C (120 mg) en MeOH (30,0 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **634-3** (0,85 g, 70,3% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-bromo-5-metil-1-(4-fenoxifenil)hexan-1-ona (634-4)

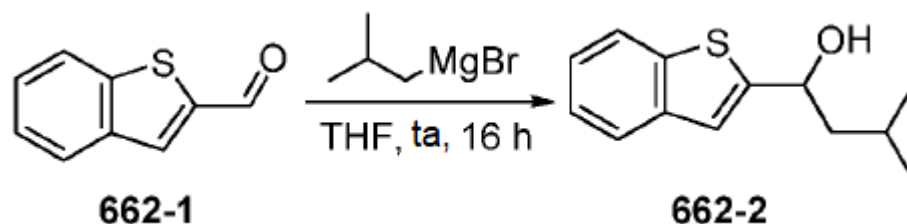
[0653] Una mezcla de **634-3** (0,85 g, 3,01 mmol) y PTAT (1,69 g, 4,52 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (50,0 ml), y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **634-4** (1,20 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-metil-1-(4-fenoxifenil)-2-tiocianatohexan-1-ona (634)

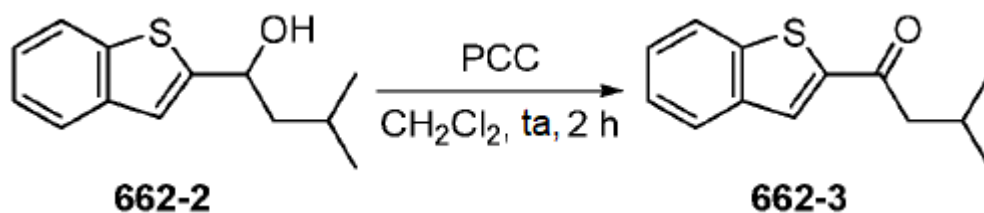
[0654] Una mezcla de **634-4** (1,20 g, 3,32 mmol) y NaSCN (539 mg, 6,64 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **634** (800 mg, 71,0% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 4-bencil-5-feniltiazol-2-amina (640)

[0655] Una mezcla de **640-1** (900 mg, 3,89 mmol), tiourea (593 mg, 7,79 mmol), CBrCl_3 (1,50 ml) y KHCO_3 (780 mg, 7,79 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **640** (500 mg, 44,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-metilbutan-1-ol (662-2)

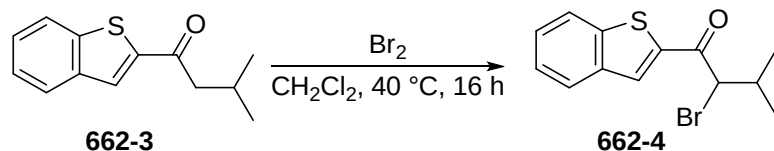
[0656] A una solución de **662-1** (2,0 g, 12,3 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 18,5 ml, 18,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **662-2** (1,60 g, 58,9% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-metilbutan-1-ona (662-3)

[0657] A una solución de **662-2** (1,60 g, 7,26 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agregó PCC (3,13 g, 14,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de

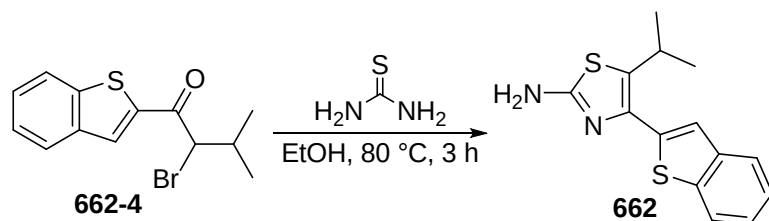
petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **662-3** (1,40 g, 88,3% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 1-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-bromo-3-metilbutan-1-ona (**662-4**)



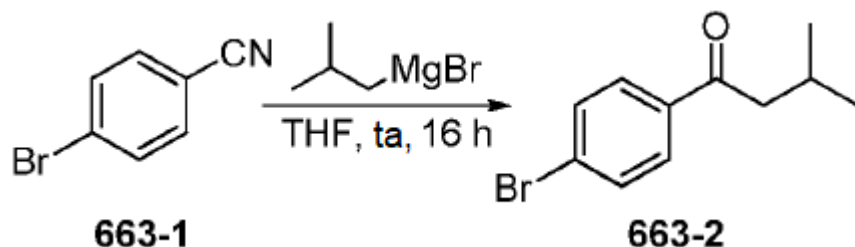
- 5 [0658] Una mezcla de **662-3** (1,40 g, 6,41 mmol) y Br_2 (1,13 g, 7,05 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (50,0 ml), y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (60,0 ml x 2) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso
- 10 sin purificación adicional para proporcionar **662-4** (1,50 g, 78,7% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 4-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-5-isopropiltiazol-2-amina (**662**)



- 15 [0659] Una mezcla de **662-4** (1,50 g, 5,05 mmol) y tiourea (768 mg, 10,1 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **662** (500 mg, 36,1% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

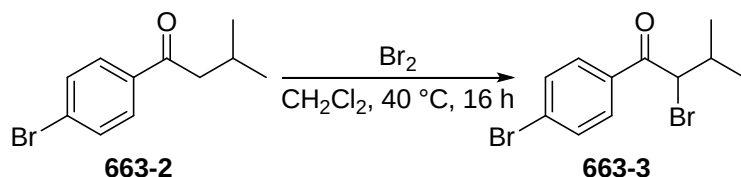
Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-metilbutan-1-ona (**663-2**)



- 20 [0660] A una solución de **663-1** (5,0 g, 27,5 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de isobutil magnesio (1,0 M en THF, 41,2 ml, 41,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 80,0 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y

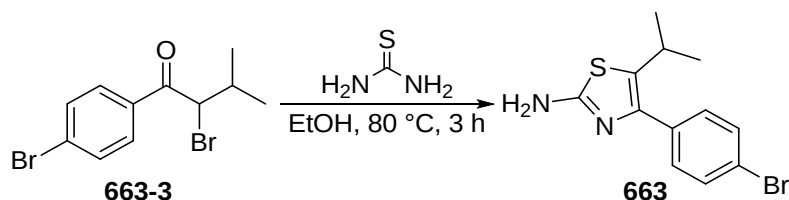
luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **663-2** (2,0 g, 30,2% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-1-(4-bromofenil)-3-metilbutan-1-ona (**663-3**)



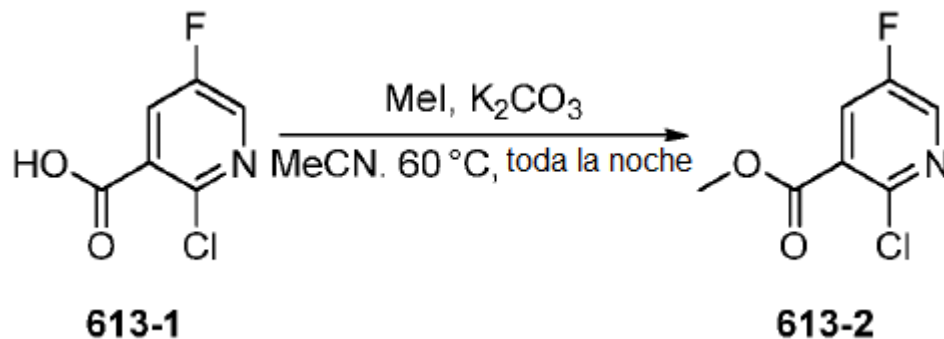
[0661] Una mezcla de **663-2** (2,0 g, 8,29 mmol) y Br₂ (1,64 g, 9,12 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (60,0 ml x 2) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **663-3** (2,0 g, 75,3% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 4-(4-bromofenil)-5-isopropiltiazol-2-amina (**663**)



[0662] Una mezcla de **663-3** (2,0 g, 6,25 mmol) y tiourea (951 mg, 12,5 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **663** (1,50 g, 80,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

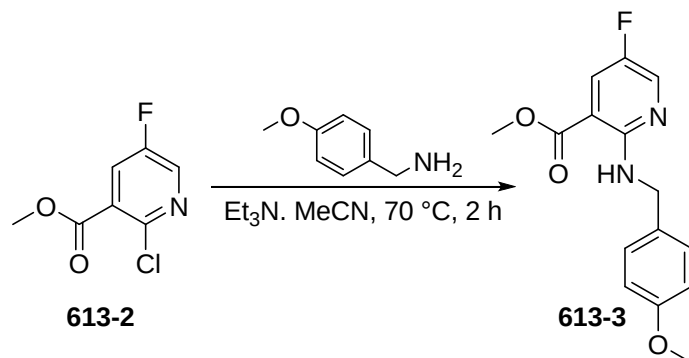
Síntesis de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (**613-2**)



[0663] Una mezcla de **613-1** (500 mg, 2,85 mmol), CH₃I (606 mg, 4,27 mmol) y K₂CO₃ (788 mg,

5,71 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **613-2** (450 mg, 83,3% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 5-fluoro-2-(4-metoxibencilamino)nicotinato de metilo (**613-3**)

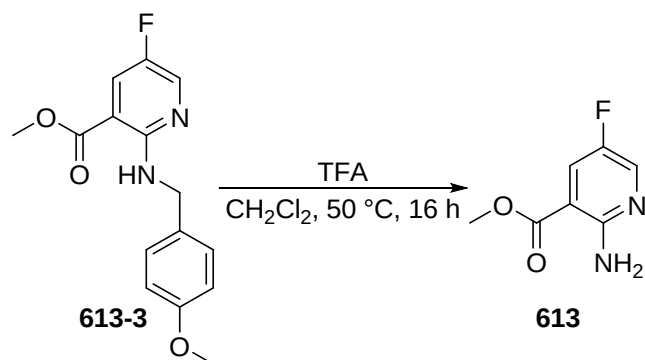


5

[0664] Una mezcla de **613-2** (400 mg, 2,11 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (347 mg, 2,53 mmol) y Et_3N (426 mg, 4,22 mmol) en MeCN (30,0 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **613-3** (100 mg, 16,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10

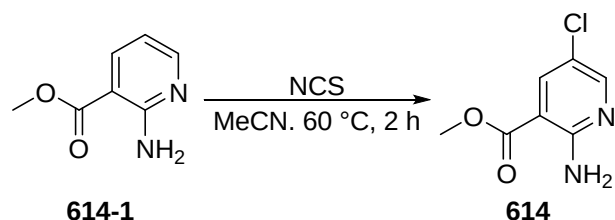
Síntesis de 2-amino-5-fluoronicotinato de metilo (**613**)



[0665] Una mezcla de **613-3** (100 mg, 0,344 mmol) y TFA (2,0 ml) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **613** (75,0 mg, 100% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

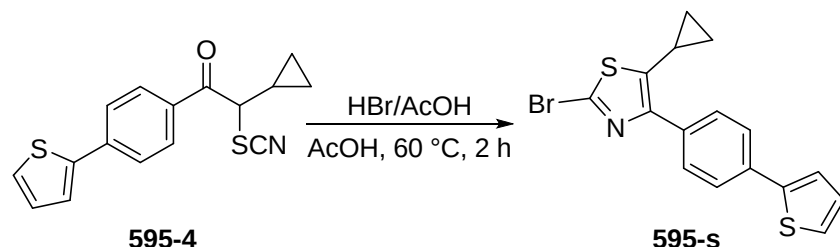
15

Síntesis de 2-amino-5-cloronicotinato de metilo (**614**)



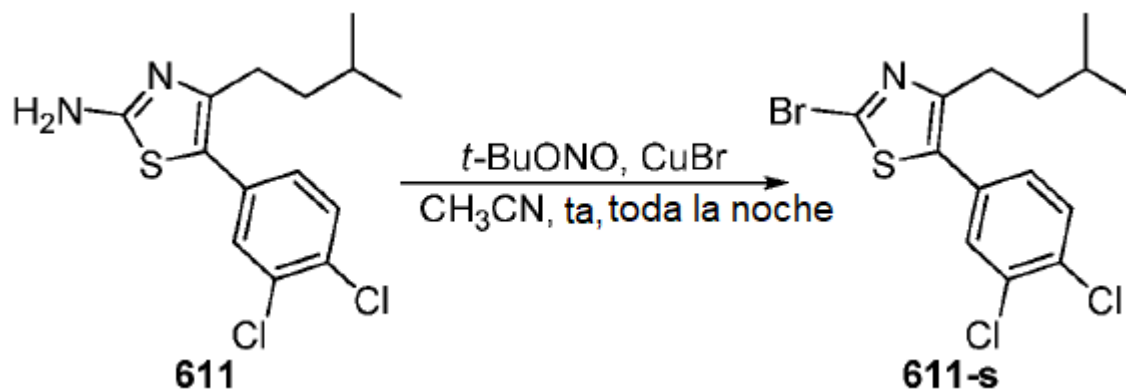
[0666] Una mezcla de **614-1** (300 mg, 1,97 mmol) y NCS (316 mg, 2,37 mmol) en MeCN (10,0 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **614** (200 mg, 54,4% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 2-bromo-5-ciclopropil-4-(4-(tiofen-2-il)fenil)thiazol (**595-s**)



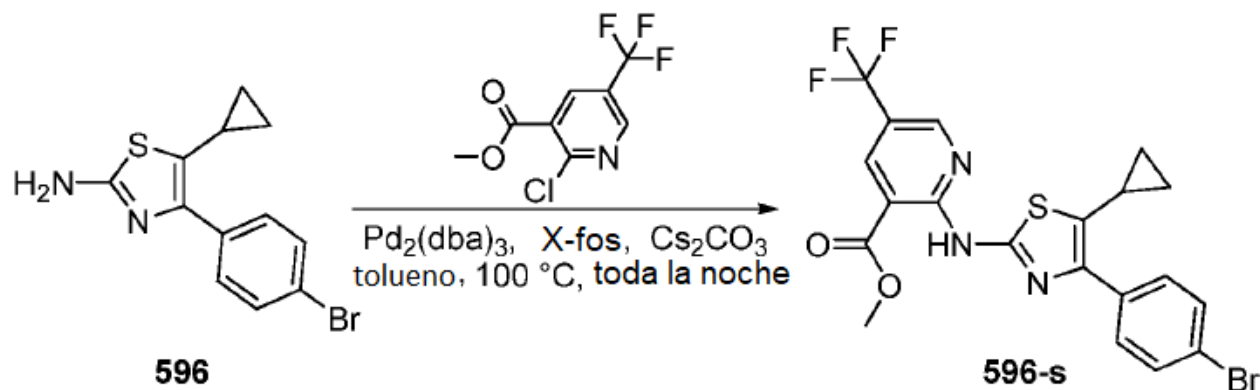
[0667] Una mezcla de **595-4** (1,50 g, 5,00 mmol) y HBr (2,0 M en AcOH, 5,0 ml) en AcOH (2,0 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **595-s** (600 mg, 33,1% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 2-bromo-5-(3,4-diclorofenil)-4-isopentiltiazol (**611-s**)



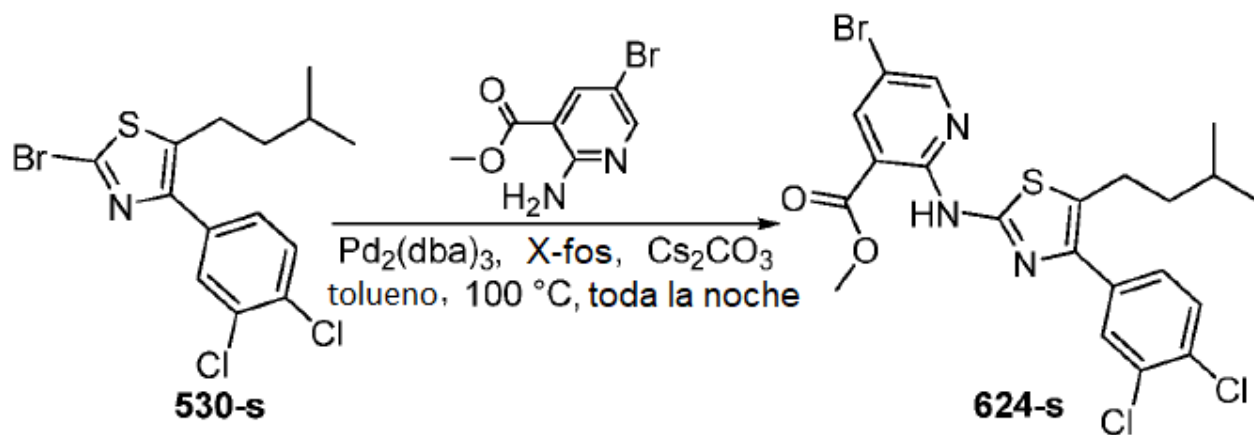
[0668] Una mezcla de **611** (1,10 g, 3,49 mmol), *t*-BuONO (720 mg, 6,98 mmol) y CuBr (1,00 g, 6,98 mmol) en CH₃CN (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **611-s** (1,10 g, 83,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(4-(4-bromofenil)-5-ciclopropiltiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**596-s**)



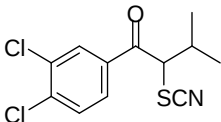
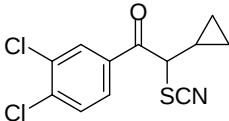
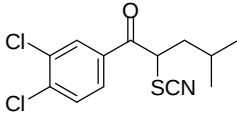
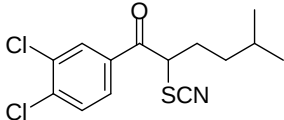
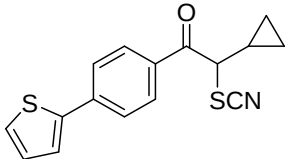
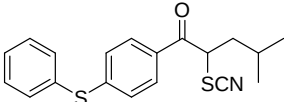
[0669] Una mezcla de **596** (2,0 g, 6,78 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (1,95 g, 8,13 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (315 mg, 0,339 mmol), X-phos (294 mg, 0,509 mmol) y Cs_2CO_3 (4,42 g, 13,6 mmol) en tolueno (50,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **596-s** (1,30 g, 38,5% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

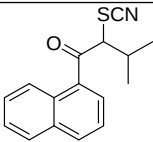
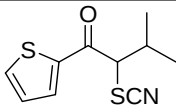
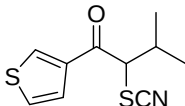
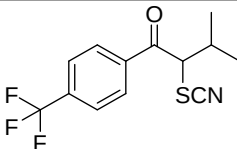
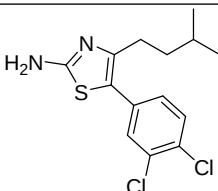
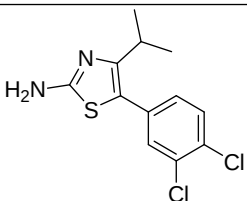
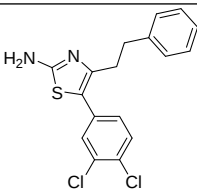
Síntesis de 5-bromo-2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopentiltiazol-2-ilamino)nicotinato de metilo (**624-s**)

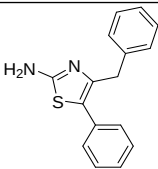
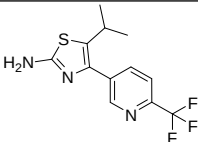
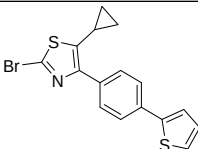
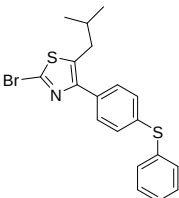
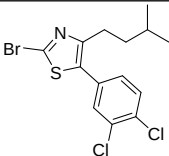
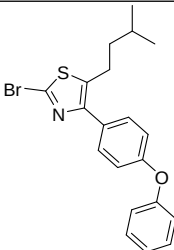


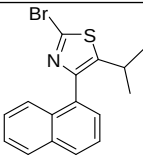
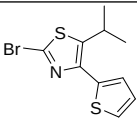
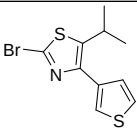
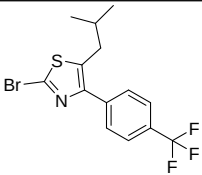
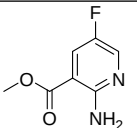
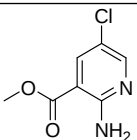
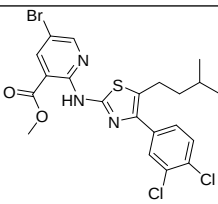
[0670] Una mezcla de **530-s** (500 mg, 1,32 mmol), 2-amino-5-bromonicotinato de metilo (366 mg, 1,58 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61,4 mg, 0,066 mmol), X-phos (57,2 mg, 0,099 mmol) y Cs_2CO_3 (860 mg, 2,64 mmol) en tolueno (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **624-s** (200 mg, 28,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

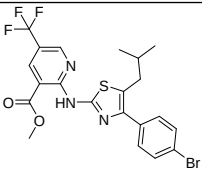
Tabla 6–1: Datos de caracterización para los Compuestos

#	Estructura química	LCMS
a		Método A , La pureza es 87,1%, Rt = 0,865 min; MS Calc.,:287,0; MS Hallada: 288,1 [M + H] ⁺ .
b		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,053 min; MS Calc.,: 284,98; Sin MS hallada.
c		Método B , La pureza es 75,2%, Rt = 2,480 min; MS Calc.,:301,0; MS Hallada: 324,1 [M + Na] ⁺ .
530		¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 0,88 (6H, dd, J = 8,4, 6,8 Hz), 1,28–1,35 (2H, m), 1,59 (1H, dt, J = 13,2, 6,8 Hz), 1,83–1,93 (1H, m), 2,03–2,13 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J = 8,4, 5,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz).
595		Método A , La pureza es 53,3%, Rt = 0,835 min; MS Calc.,:299,0; MS Hallada: 300,2 [M + H] ⁺ .
604		Método B , La pureza es 89,0%, Rt = 2,218 min; MS Calc.,:341,1; MS Hallada: 342,0 [M + H] ⁺ .

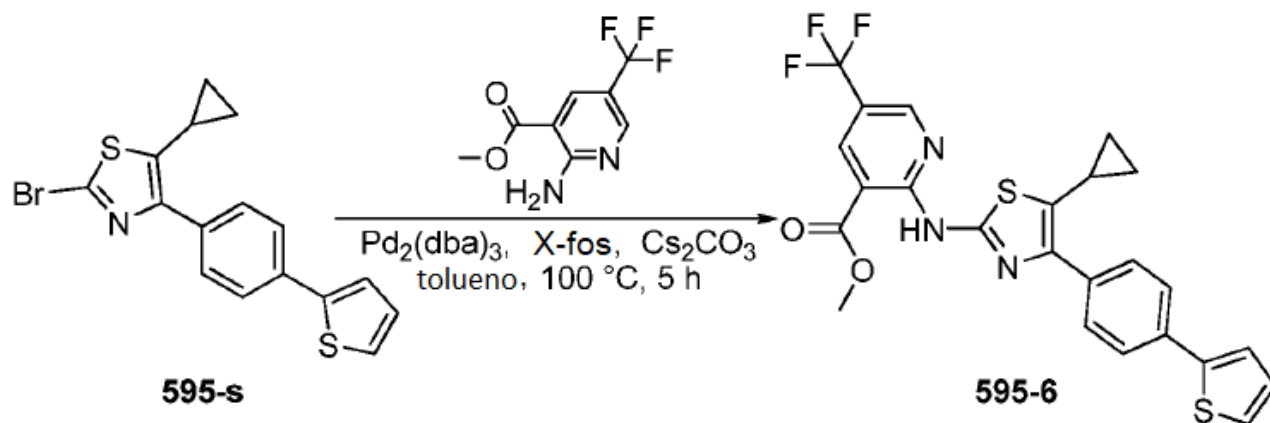
#	Estructura química	LCMS
661		Método A , La pureza es 80,9%, Rt = 0,882 min; MS Calc.,:269,0; MS Hallada: 292,0 [M + Na] ⁺ .
664		Método B , La pureza es 88,2%, Rt = 1,812 min; MS Calc.,:225,0; MS Hallada: 226,1 [M + H] ⁺ .
667		Método B , La pureza es 89,2%, Rt = 1,838 min; MS Calc.,:225,0; MS Hallada: 226,1 [M + H] ⁺ .
672		Método A , La pureza es 97,8%, Rt = 0,818 min; MS Calc.,:287,1; MS Hallada: 288,1 [M + H] ⁺ .
611		Método A , La pureza es 100%, Rt = 0,744 min; MS Calc.,:314,0; MS Hallada: 315,2 [M + H] ⁺ .
615		Método C , La pureza es 85,4%, Rt = 2,085 min; MS Calc.,:286,0; MS Hallada: 287,0 [M + H] ⁺ .
639		Método C , La pureza es 92,2%, Rt = 2,156 min; MS Calc.,:348,0; MS Hallada: 349,0 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
640		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,888 min; MS Calc,:266,1; MS Hallada: 267,0 [M + H] ⁺ .
675		Método C , La pureza es 92,0%, Rt = 1,860 min; MS Calc,:287,1; MS Hallada: 288,2 [M + H] ⁺ .
595-s		Método A , La pureza es 59,1%, Rt = 0,999 min; MS Calc,:361,0; MS Hallada: 362,0 [M + H] ⁺ .
604-s		¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,77 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,00 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,31 (2H, dt, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,36–7,43 (6H, m), 7,57 (2H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 7,61–7,64 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,43 (1H, s).
611-s		Método A , La pureza es 91,3%, Rt = 1,103 min; MS Calc,:376,9; MS Hallada: 378,0 [M + H] ⁺ .
634-s		Método B , La pureza es 93,2%, Rt = 2,499 min; MS Calc,:401,0; MS Hallada: 402,0 [M + H] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
661-s		Método B , La pureza es 74,0%, Rt = 2,293 min; MS Calc,:331,0; MS Hallada: 331,9 [M + H] ⁺ .
664-s		Método C , La pureza es 93,1%, Rt = 2,322 min; MS Calc,:286,9; MS Hallada: 288,0 [M + H] ⁺ .
667-s		Método B , La pureza es 86,4%, Rt = 2,212 min; MS Calc,:286,9; MS Hallada: 288,0 [M + H] ⁺ .
671-s		¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,85–1,89 (1H, m), 2,78 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (4H, s).
613		Método A , La pureza es 100%, Rt = 0,452 min; MS Calc,:170,1; MS Hallada: 171,3 [M + H] ⁺ .
614		Método B , La pureza es 90,0%, Rt = 1,544 min; MS Calc,:186,0; MS Hallada: 187,1 [M + H] ⁺ .
625-s		Método D , La pureza es 93,1%, Rt = 2,647 min; MS Calc,:527,0; MS Hallada: 527,7 [M + H] ⁺ .

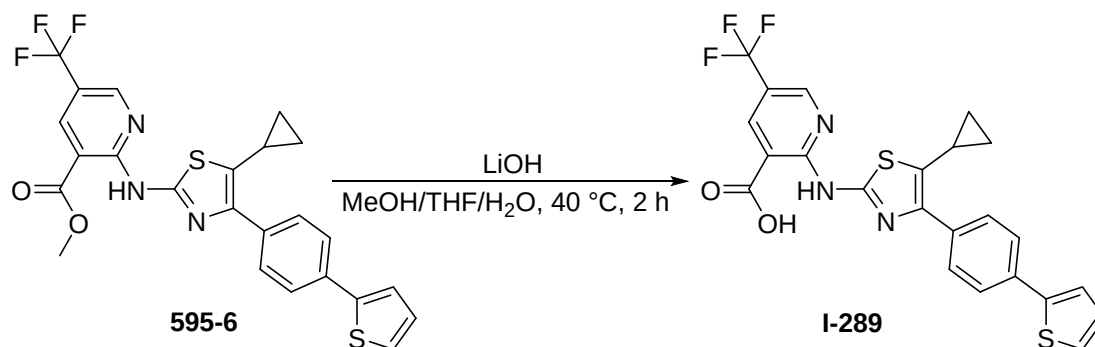
#	Estructura química	LCMS
669-s		Método A , La pureza es 92,1%, Rt = 1,079 min; MS Calc.: 513,0; MS Hallada: 514,0 [M + H] ⁺ .

Síntesis de 2-(5-ciclopropil-4-(4-(tiofen-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (595-5)



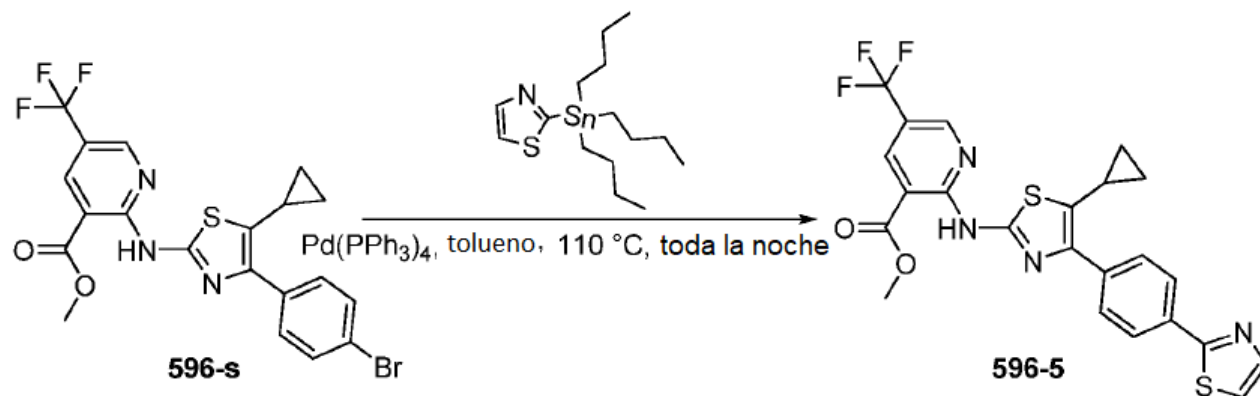
- 5 [0671] Una mezcla de **595-s** (200 mg, 0,552 mmol), 2-amino-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (146 mg, 0,662 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51,3 mg, 0,0552 mmol), X-phos (47,9 mg, 0,0828 mmol) y Cs_2CO_3 (360 mg, 1,10 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante 5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **595-6** (150 mg, 54,2% de rendimiento)
- 10 en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(5-ciclopropil-4-(4-(tiofen-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (I-289)



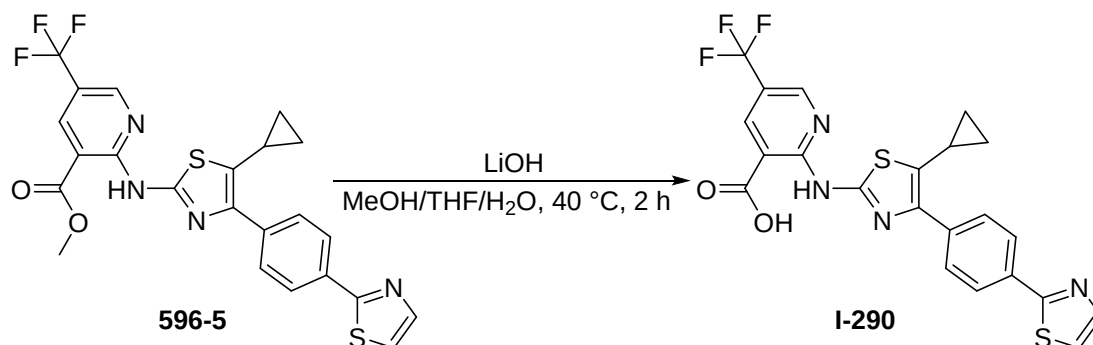
[0672] A una solución de **595-6** (150 mg, 0,299 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 1,0 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-289** (5,0 mg, 3,43% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(5-ciclopropil-4-(4-(tiazol-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**596-5**)



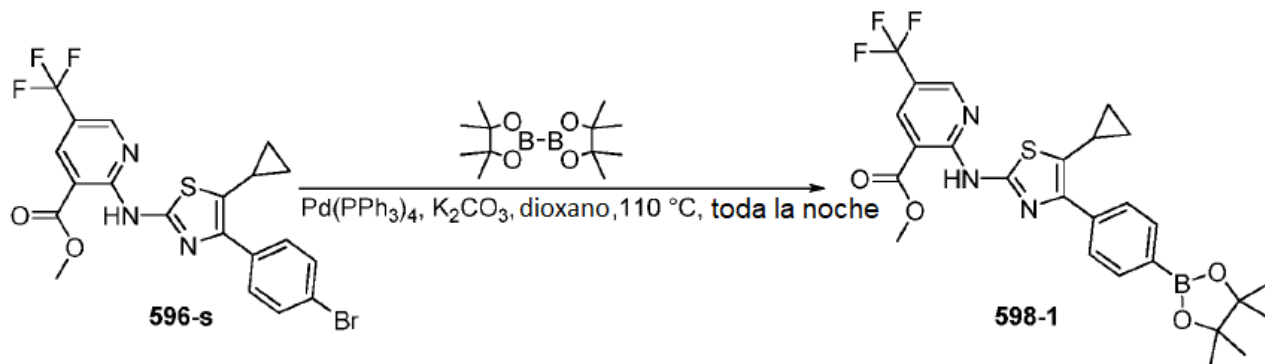
[0673] Una mezcla de **596-s** (200 mg, 0,401 mmol), 2-(tributylestanil)tiazol (300 mg, 0,803 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (46,3 mg, 0,0401 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **596-5** (90,0 mg, 44,6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(5-ciclopropil-4-(4-(tiazol-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-290**)



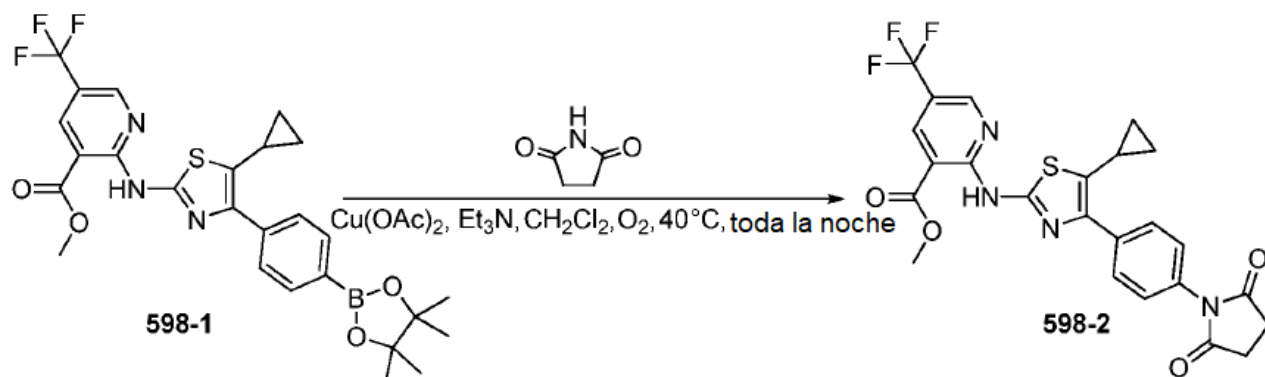
[0674] A una solución de **596-5** (90,0 mg, 0,179 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-290** (12,0 mg, 13,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(5-ciclopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)thiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**598-1**)



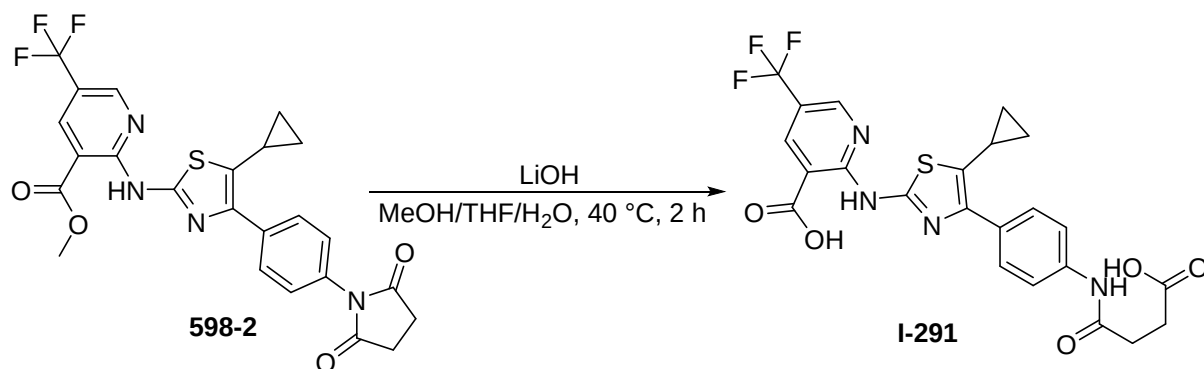
[0675] Una mezcla de **596-s** (500 mg, 1,00 mmol), B₂(Pin)₂ (382 mg, 1,51 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,10 mmol) y K₂CO₃ (277 mg, 2,01 mmol) en dioxano (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **598-1** (250 mg, 45,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(5-ciclopropil-4-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil)thiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**598-2**)



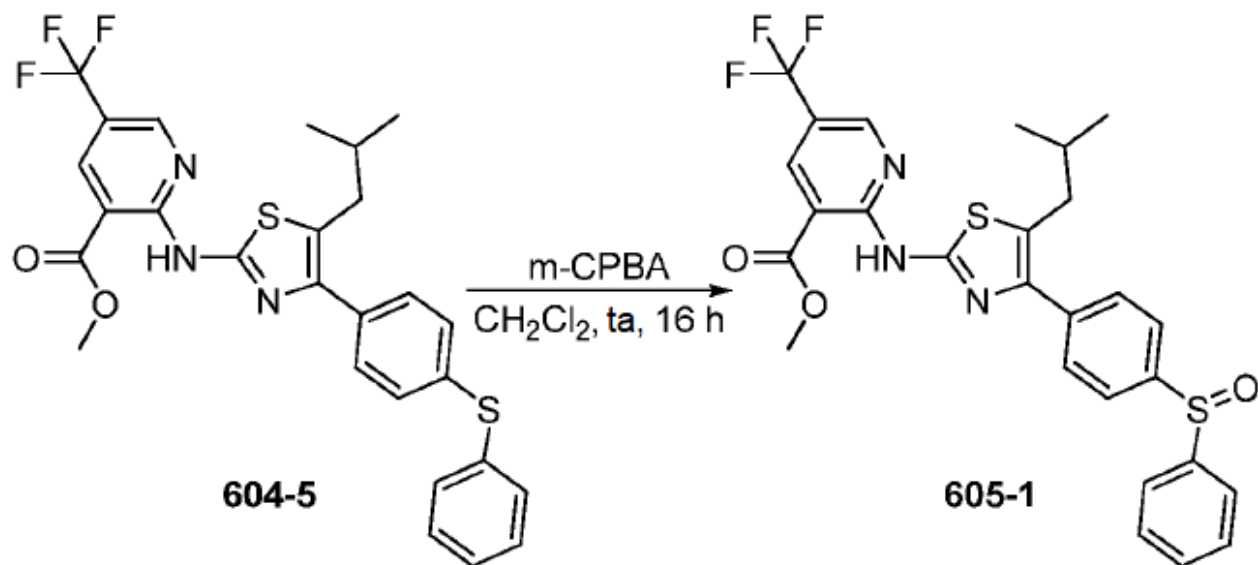
[0676] Una mezcla de **598-1** (250 mg, 0,458 mmol), pirrolidin-2,5-diona (68,1 mg, 0,688 mmol), Cu(OAc)₂ (167 mg, 0,917 mmol) y Et₃N (92,6 mg, 0,917 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de O₂ a 40 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **598-2** (50,0 mg, 21,1% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(4-(4-(3-carboxipropanamido)fenil)-5-ciclopiltiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-291**)



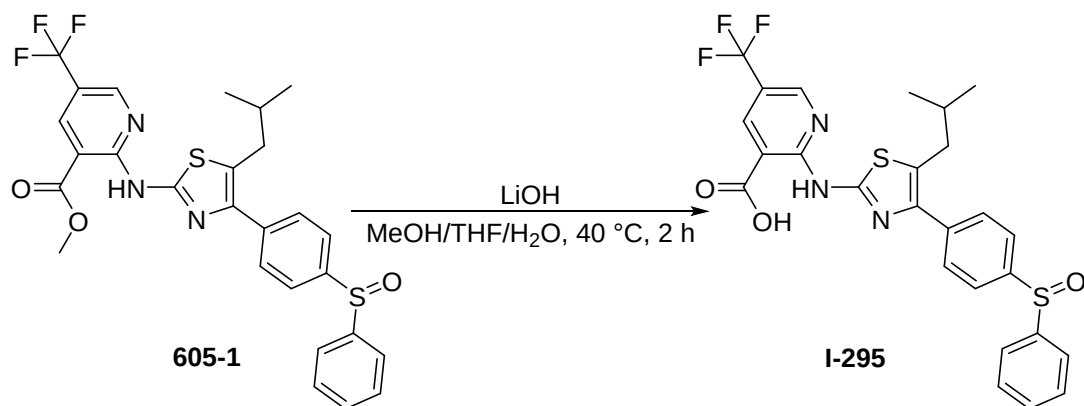
[0677] A una solución de **598-2** (50,0 mg, 0,0968 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-291** (30,0 mg, 59,5% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(5-isobutil-4-(4-(fenilsulfinil)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**605-1**)



[0678] A una solución de **604-5** (200 mg, 0,368 mmol) en CH_2Cl_2 (30,0 ml) se agregó m-CPBA (76,2 mg, 0,441 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se lavó con H_2O (15,0 ml x 2), la fase orgánica se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **605-1** (100 mg, 48,6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

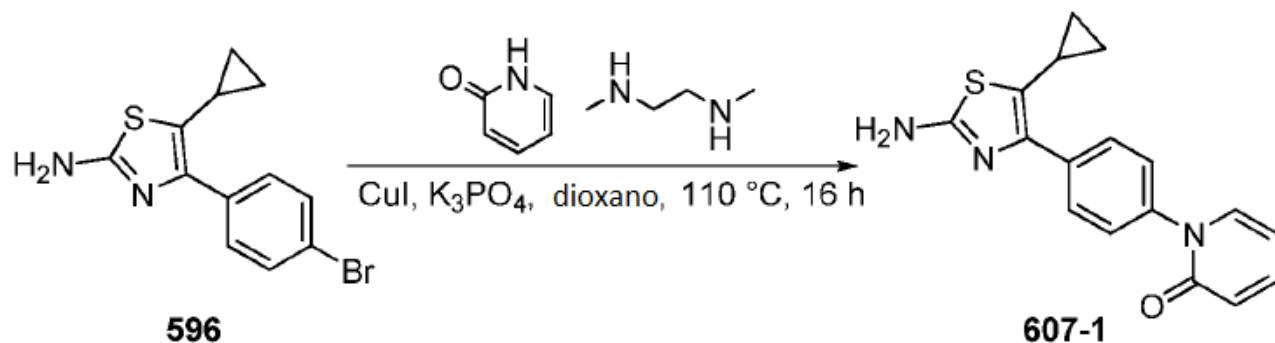
Síntesis de ácido 2-(5-isobutil-4-(4-(fenilsulfinil)fenil)thiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-295**)



[0679] A una solución de **605-1** (100 mg, 0,179 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó

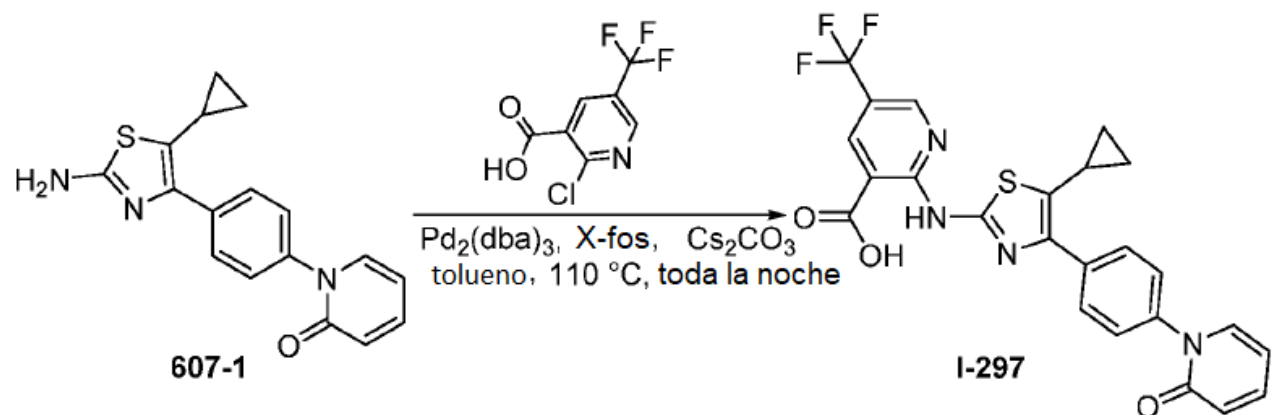
por HPLC preparativa para proporcionar **I-295** (35,0 mg, 35,9% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Síntesis de 1-(4-(2-amino-5-ciclopropiltiazol-4-il)fenil)piridin-2(1H)-ona (**607-1**)



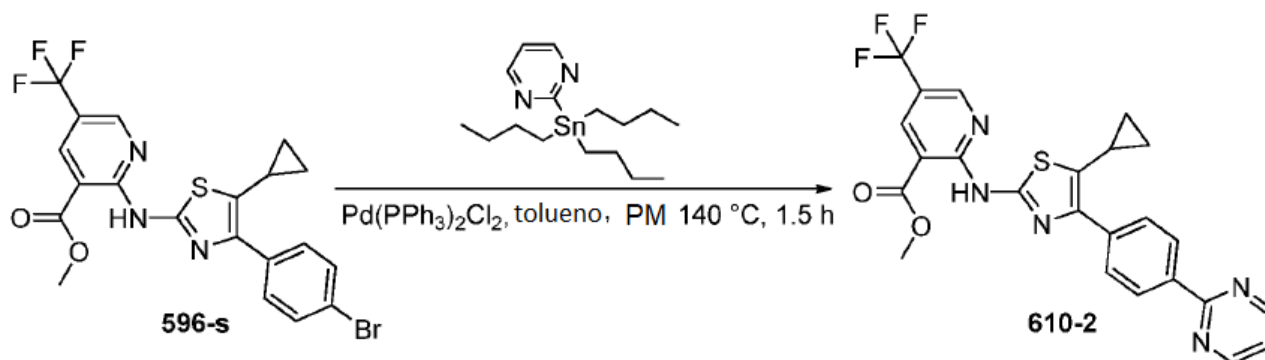
- 5 [0680] Una mezcla de **596** (300 mg, 1,02 mmol), piridin-2(1H)-ona (116 mg, 1,22 mmol), N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (13,4 mg, 0,152 mmol), CuI (19,4 mg, 0,102 mmol) y K₃PO₄ (433 mg, 2,04 mmol) en dioxano (10,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **607-1** (70,0 mg, 22,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.
- 10

Síntesis de ácido 2-(5-ciclopropil-4-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-297**)



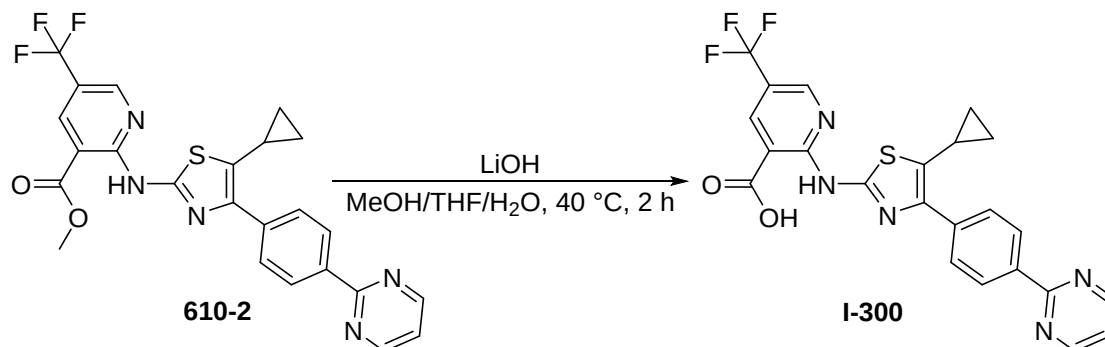
- 15 [0681] Una mezcla de **607-1** (70,0 mg, 0,226 mmol), ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (61,2 mg, 0,272 mmol), Pd₂(dba)₃ (21,0 Mg, 0,0226 mmol), X-phos (19,6 mg, 0,0339 mmol) y Cs₂CO₃ (147 mg, 0,452 mmol) en tolueno (2,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-297** (5,0 mg, 4,43% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

- 20 Síntesis de 2-(5-ciclopropil-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**610-2**)



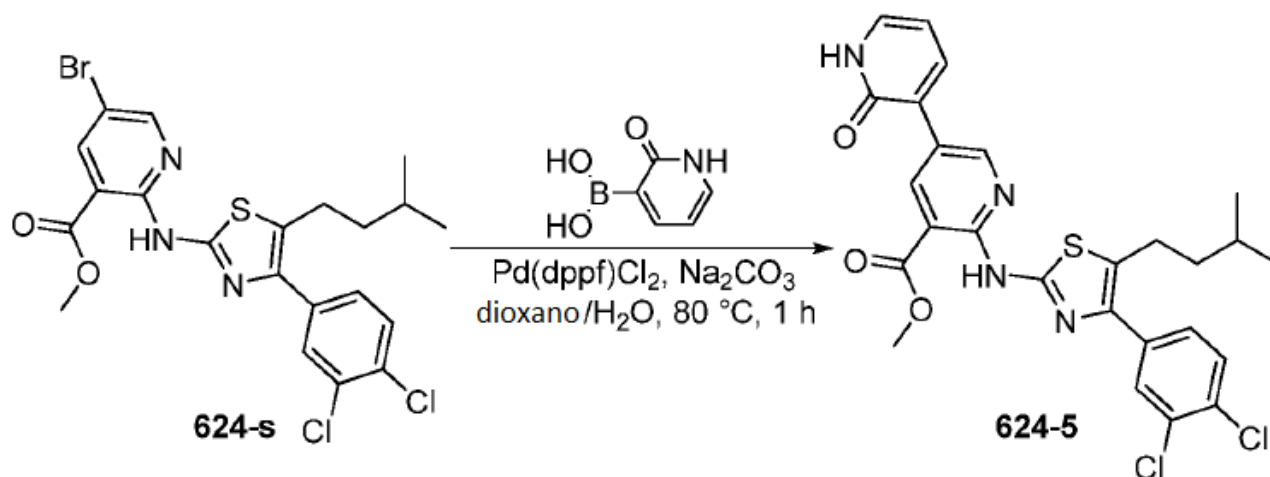
[0682] Una mezcla de **596-s** (180 mg, 0,361 mmol), 2-(tributilestanil)pirimidina (200 mg, 0,542 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25,3 mg, 0,0361 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 140 °C bajo microondas durante 1,5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **610-2** (70,0 mg, 39,0% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de ácido 2-(5-ciclopropil-4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)tiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-300**)



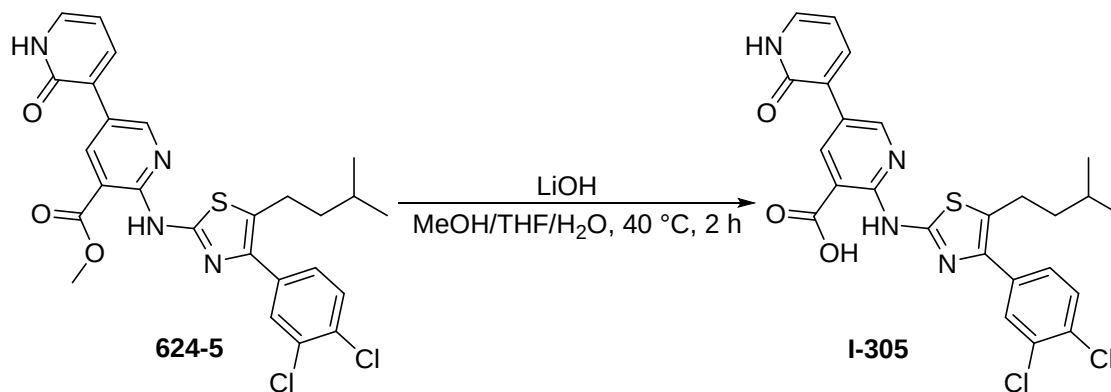
[0683] A una solución de **610-2** (70,0 mg, 0,141 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H_2O , 0,50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H_2O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-300** (9,0 mg, 13,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopentiltiazol-2-ilamino)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)nicotinato de metilo (**624-5**)



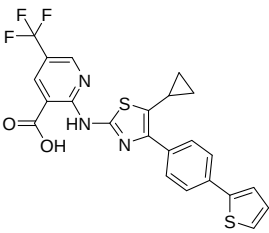
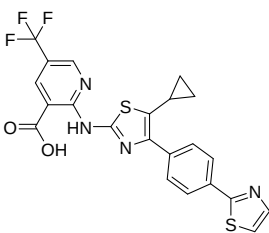
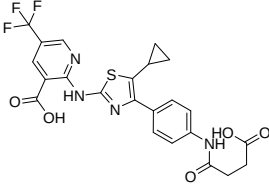
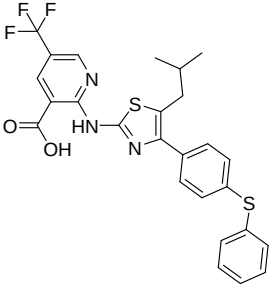
[0684] Una mezcla de **624-s** (50,0 mg, 0,0945 mmol), ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilborónico (19,7 mg, 0,142 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,92 mg, 0,00945 mmol) y Na₂CO₃ (20,0 mg, 0,189 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 5/1, 2,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 80 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar **624-5** (20,0 mg, 39,0% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

Síntesis de ácido 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isopentiltiazol-2-ilamino)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)nicotínico (**I-305**)

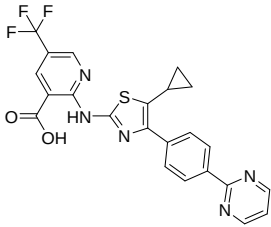
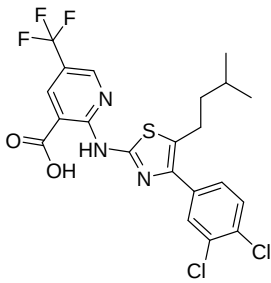
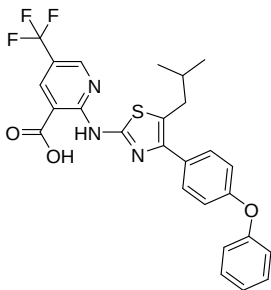
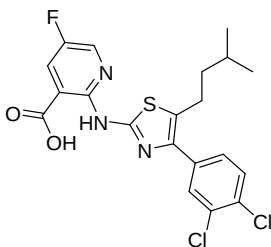


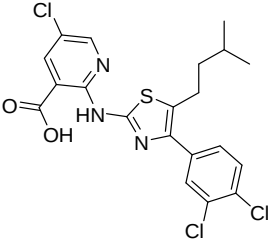
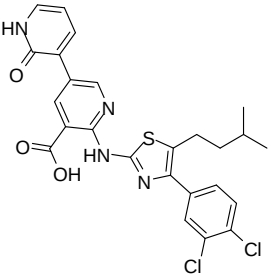
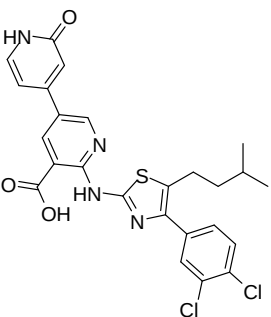
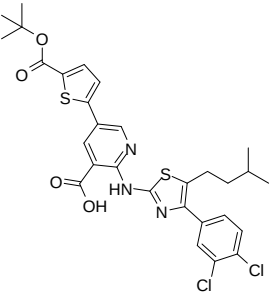
[0685] A una solución de **624-5** (20,0 mg, 0,0368 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 2,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 0,50 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-305** (10,0 mg, 51,3% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

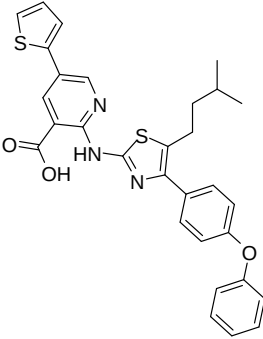
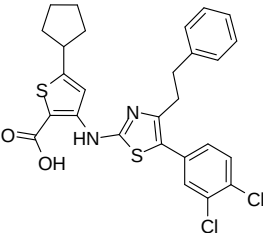
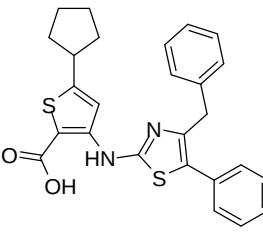
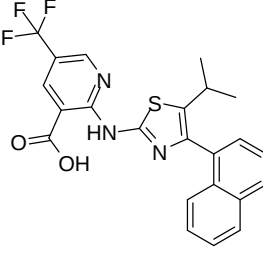
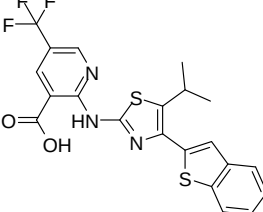
Tabla 6–2. Datos de caracterización para compuestos ejemplares adicionales

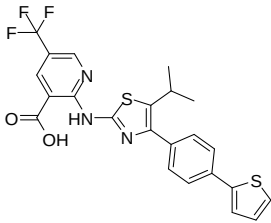
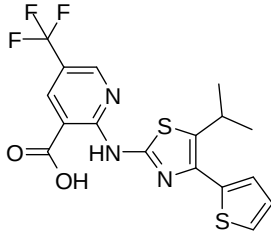
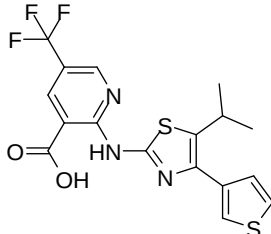
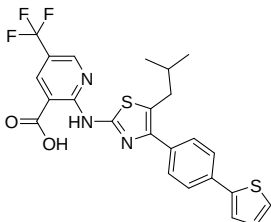
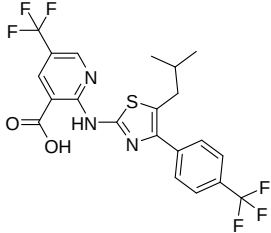
I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
289		Método C , La pureza es 96,0%, Rt = 2,103 min; MS Calc.: 487,0; MS Hallada: 487,8 [M + H] ⁺ .	δ : 3,69 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,17–5,22 (2H, m), 6,04–6,14 (1H, m), 7,15–7,18 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,68–7,76 (4H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,2 Hz).
290		Método C , La pureza es 92,9%, Rt = 1,840 min; MS Calc.: 488,0; MS Hallada: 489,0 [M + H] ⁺ .	δ : 1,89 (3H, q, J = 1,2 Hz), 6,06–6,12 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 15,6, 2,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,95 (1H, s), 12,33 (1H, brs).
291		Método C , La pureza es 96,1%, Rt = 1,424 min; MS Calc.: 520,0; MS Hallada: 521,0 [M + H] ⁺ .	δ : 2,56 (4H, dd, J = 14,0, 5,2 Hz), 3,63 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,15–5,20 (2H, m), 6,03–6,08 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,72 (1H, s), 10,08 (1H, s), 12,04 (1H, brs), 14,10 (1H, brs).
294		Método C , La pureza es 96,6%, Rt = 2,229 min; MS Calc.: 529,1; MS Hallada: 529,8 [M + H] ⁺ .	δ : 0,91 (6H, d, J = 6,8), 1,84–1,92 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,33–7,44 (7H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,88 (1H, brs).

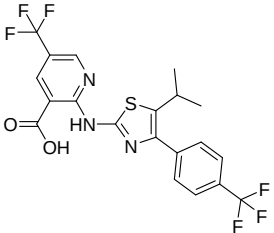
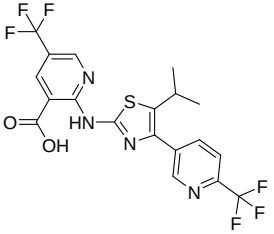
I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
295		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 1,169 min; MS Calc.: 545,1; MS Hallada: 546,0 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,88 (1H, m), 2,78 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,53–7,59 (3H, m), 7,74–7,81 (6H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,85 (1H, brs).
296		Método C , La pureza es 93,8%, Rt = 2,062 min; MS Calc.: 561,1; MS Hallada: 561,7 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,90 (1H, m), 2,80 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,63–7,74 (3H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98–8,04 (4H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,97 (1H, brs).
297		Método C , La pureza es 98,1%, Rt = 1,685 min; MS Calc.: 498,1; MS Hallada: 499,0 [M + H] ⁺ .	δ : 3,70 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,18–5,23 (2H, m), 6,07–6,14 (1H, m), 6,34 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47–7,55 (4H, m), 7,71 (1H, dd, J = 11,2, 6,8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (1H, brs), 8,75 (1H, brs).
298		Método B , La pureza es 98,1%, Rt = 1,685 min; MS Calc.: 473,0; MS Hallada: 473,9 [M + H] ⁺ .	δ : 3,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,15–5,21 (2H, m), 6,01–6,12 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,87 (1H, brs).
299		Método C , La pureza es 83,0%, Rt = 1,771 min; MS Calc.: 482,1; MS Hallada: 483,1 [M + H] ⁺ .	δ : 3,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,26–5,16 (2H, m), 6,16–6,04 (1H, m), 7,43–7,34 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95–7,87 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51

I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
			(1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,95 (1H, s).
300		Método C , La pureza es 94,8%, $R_t = 1,931$ min; MS Calc.: 483,1; MS Hallada: 483,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 3,74 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,27–5,17 (2H, m), 6,16–6,04 (1H, m), 7,47 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,54–8,45 (3H, m), 8,99–8,91 (3H, m).
301		Método C , La pureza es 98,5%, $R_t = 2,243$ min; MS Calc.: 503,0; MS Hallada: 503,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 0,90 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,52–1,56 (3H, m), 2,90 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,95 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 11,86 (1H, brs).
302		Método C , La pureza es 92,1%, $R_t = 2,195$ min; MS Calc.: 513,0; MS Hallada: 513,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 0,92 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,85–1,92 (1H, m), 2,77 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,06–7,07 (4H, m), 7,18 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,43 (2H, q, $J = 8,0$ Hz), 7,62 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,96 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 11,82 (1H, brs).
303		Método C , La pureza es 100%, $R_t = 2,150$ min; MS Calc.: 453,1; MS Hallada: 453,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 0,89 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,54–1,65 (3H, m), 2,86–2,90 (2H, m), 7,59–7,62 (1H, m), 7,70–7,72 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,19–8,22 (1H, m), 8,62 (1H, s), 11,77 (1H, brs).

I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
304		Método C , La pureza es 97,3%, Rt = 2,201 min; MS Calc.: 469,0; MS Hallada: 469,8 [M + H] ⁺ .	δ : 0,89 (2H, d, J = 6,4 Hz), 1,52–1,65 (3H, m), 2,86–2,90 (2H, m), 7,60–7,62 (1H, m), 7,70–7,72 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,28 (1H, m), 8,57 (1H, m), 12,20 (1H, brs).
305		Método C , La pureza es 93,2%, Rt = 2,064 min; MS Calc.: 528,1; MS Hallada: 529,1 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,55–1,63 (3H, m), 2,90 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,34 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83–7,86 (2H, m), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,95 (1H, brs).
306		Método C , La pureza es 88,0%, Rt = 2,012 min; MS Calc.: 528,1; MS Hallada: 529,0 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,68–1,52 (3H, m), 2,89 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,62–6,53 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,57 (1H, brs).
307		Método C , La pureza es 92,1%, Rt = 1,933 min; MS Calc.: 617,1; MS Hallada: 618,0 [M + H] ⁺ .	δ : 0,90 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,55 (9H, s), 1,68–1,56 (3H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,75–7,67 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,74 (1H, brs).

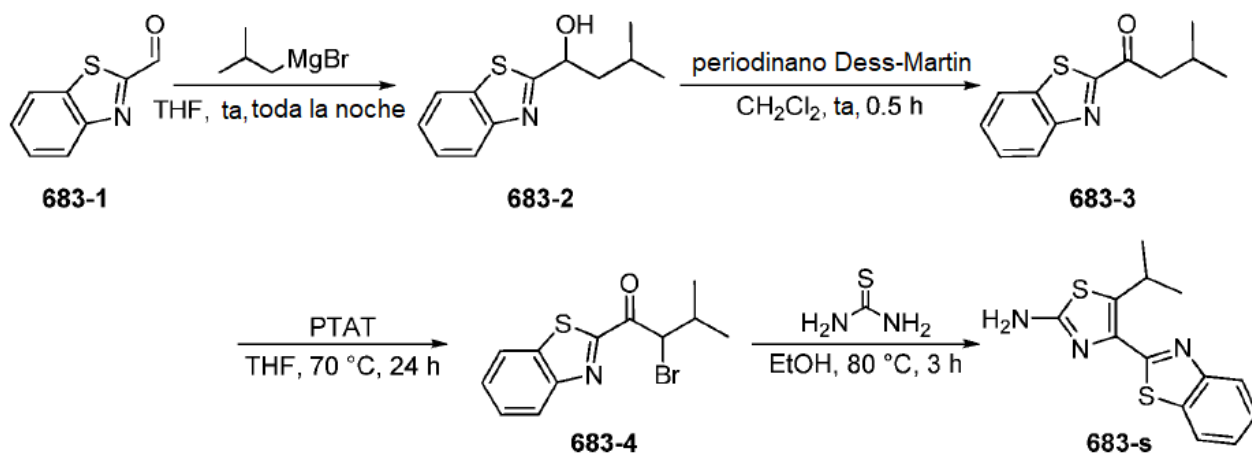
#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO)
308		Método C , La pureza es 95,2%, Rt = 2,297 min; MS Calc.: 541,1; MS Hallada: 542,3 [M + H] ⁺ .	δ : 0,89 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,53–1,62 (3H, m), 2,87 (2H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,06–7,09 (4H, m), 7,16–7,20 (2H, m), 7,41–7,45 (2H, m), 7,60–7,64 (4H, m), 8,45 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, <i>J</i> = 2,8 Hz), 11,50 (1H, brs), 14,45 (0,5 H, brs).
309		Método C , La pureza es 85,3%, Rt = 1,987 min; MS Calc.: 542,1; MS Hallada: 543,0 [M + H] ⁺ .	δ : 1,56–1,66 (4H, m), 1,73–1,76 (2H, m), 2,04–2,07 (2H, m), 2,49–2,51 (3H, m), 2,84–2,87 (2H, m), 3,03 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,14–7,31 (7H, m), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 12,72 (1H, s).
310		Método C , La pureza es 90,1%, Rt = 1,817 min; MS Calc.: 460,1; MS Hallada: 461,0 [M + H] ⁺ .	δ : 1,50–1,66 (6H, m), 2,01–2,04 (2H, m), 3,13 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Hz), 3,96 (2H, s), 7,20–7,35 (6H, m), 7,42–7,46 (5H, m), 12,52 (1H, s).
311		Método C , La pureza es 97,5%, Rt = 1,913 min; MS Calc.: 457,1; MS Hallada: 457,9 [M + H] ⁺ .	δ : 1,21 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,90–2,94 (1H, m), 7,50–7,68 (5H, m), 8,01 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 8,50 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 8,97 (1H, s), 12,51 (1H, brs).
312		Método C , La pureza es 92,8%, Rt = 2,114 min; MS Calc.: 463,0; MS Hallada: 464,0 [M + H] ⁺ .	δ : 1,41 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,71–3,75 (1H, m), 7,34–7,40 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,92 (1H, dd, <i>J</i> = 25,2, 7,2 Hz), 8,40 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, <i>J</i> = 1,2 Hz), 15,07 (1H, brs).

#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO)
313		Método C , La pureza es 90,9%, Rt = 2,152 min; MS Calc.: 489,1; MS Hallada: 490,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,35 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,43–3,47 (1H, m), 7,17 (1H, t, <i>J</i> = 4,4 Hz), 7,58 (2H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz), 7,63 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 8,65 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 15,00 (1H, s).
314		Método C , La pureza es 97,1%, Rt = 1,822 min; MS Calc.: 413,0; MS Hallada: 413,9 [M + H] ⁺ .	δ: 1,36 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,65–3,55 (1H, m), 7,15 (1H, dd, <i>J</i> = 5,0, 3,8 Hz), 7,37 (1H, d, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,57 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 8,97 (1H, d, <i>J</i> = 1,2 Hz), 11,95 (1H, brs).
315		Método C , La pureza es 95,8%, Rt = 1,968 min; MS Calc.: 413,1; MS Hallada: 414,1 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 3,47–3,51 (1H, m), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 4,8, 1,2 Hz), 7,61 (1H, dd, <i>J</i> = 4,8, 2,8 Hz), 7,66 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 8,39 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 8,65 (1H, s), 14,78 (1H, brs).
316		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 2,221 min; MS Calc.: 503,1; MS Hallada: 504,1 [M + H] ⁺ .	δ: 0,94 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,89–1,92 (1H, m), 2,83 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,171 (1H, t, <i>J</i> = 4,4 Hz), 7,584 (2H, d, <i>J</i> = 4,0 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,50 (1H, s), 8,92 (1H, s), 12,35 (1H, s).
317		Método C , La pureza es 96,3%, Rt = 2,166 min; MS Calc.: 489,0; MS Hallada: 489,8 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,87–1,90 (1H, m), 2,82 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,83 (4H, q, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 11,89 (0,5H, brs).

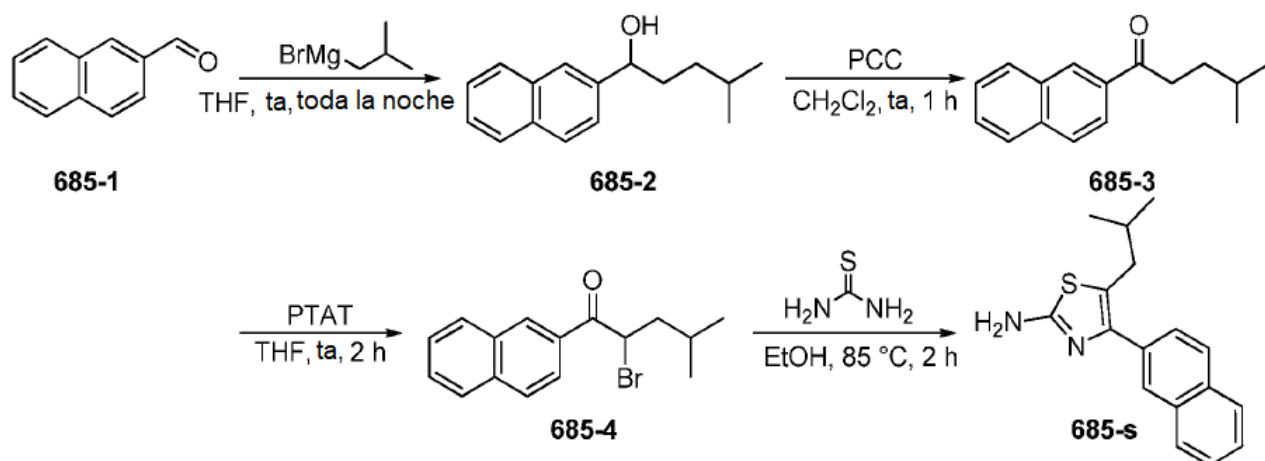
I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
318		Método C , La pureza es 100%, R_t = 1,920 min; MS Calc.: 475,1; MS Hallada: 475,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 1,35 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,41–3,48 (1H, m), 7,82 (4H, s), 8,52 (1H, s), 8,99 (1H, s), 11,85 (1H, brs).
319		Método C , La pureza es 99,2%, R_t = 2,015 min; MS Calc.: 476,1; MS Hallada: 476,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 1,36 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,48–3,40 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,03–8,94 (2H, m), 11,93 (1H, brs).

Ejemplo 7. Síntesis de los Compuestos I-320 a I-333

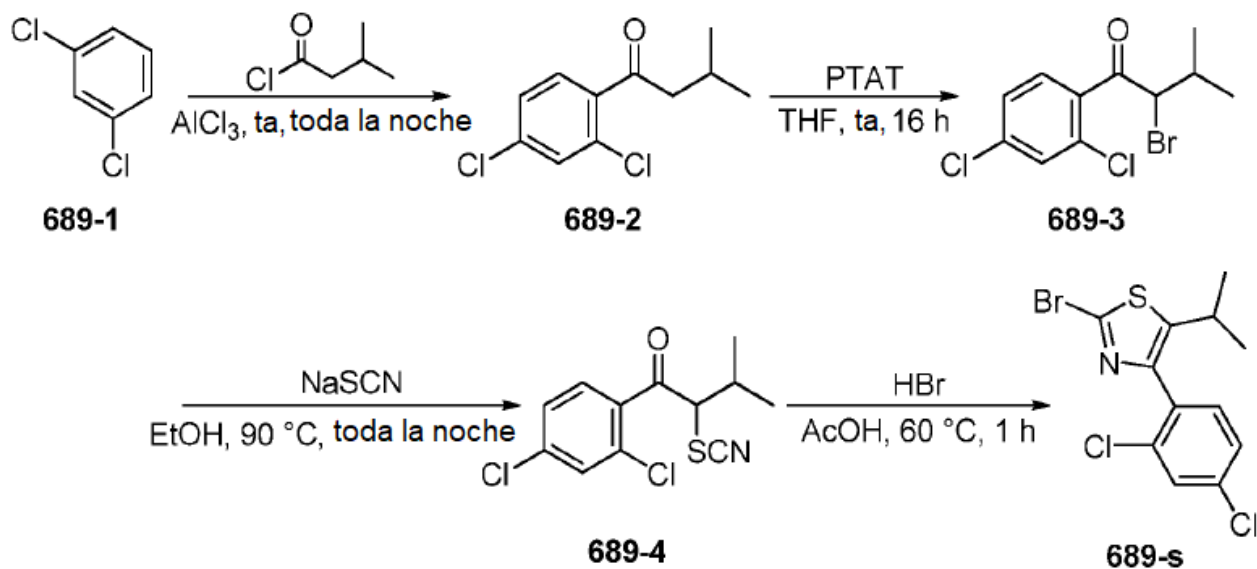
Esquema 1: Vía para el Compuesto 683-s



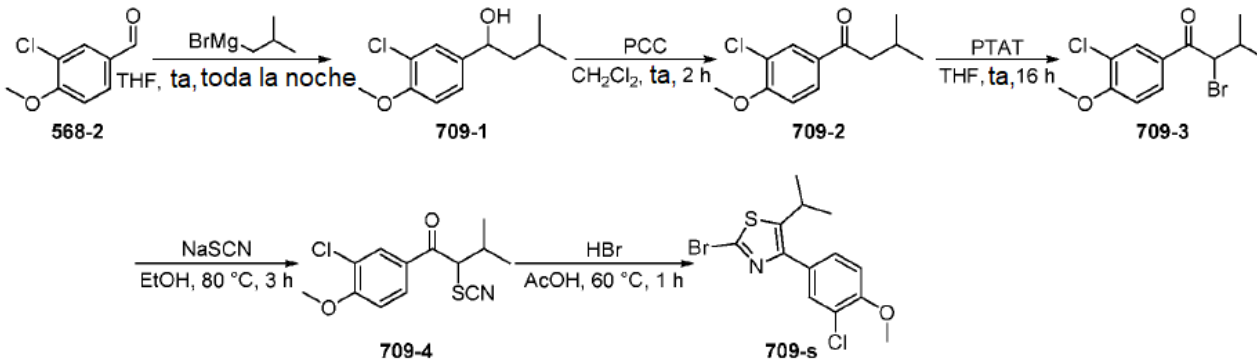
5 Esquema 2: Vía para el Compuesto 685-s



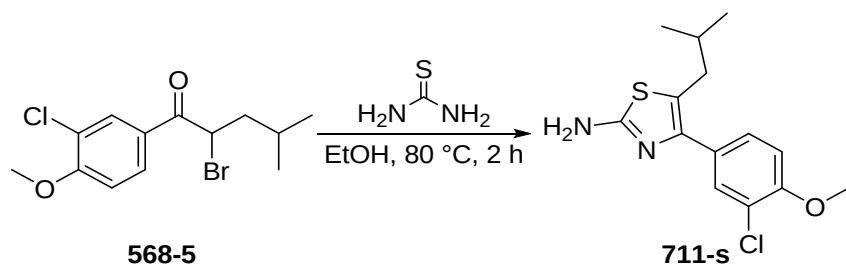
Esquema 3: Vía para el Compuesto 689-s



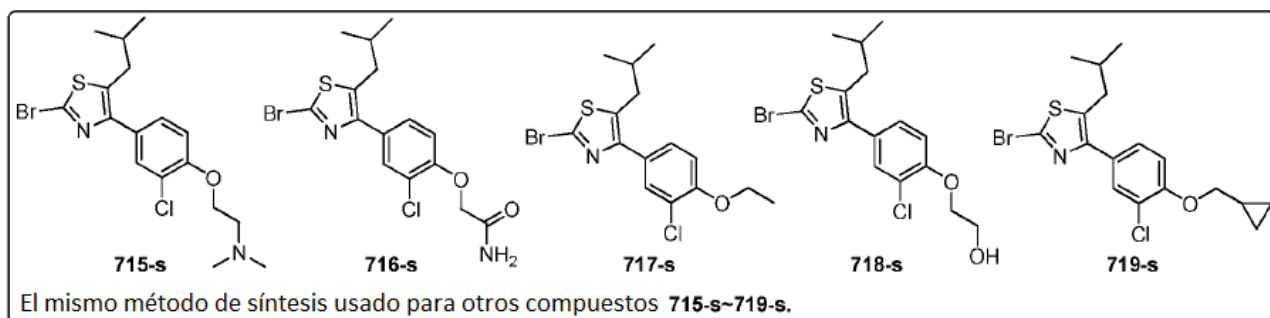
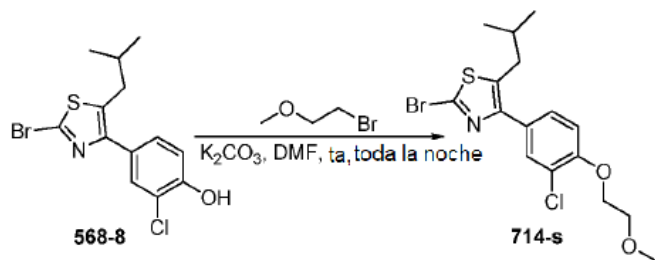
Esquema 4: Vía para el Compuesto 709-s



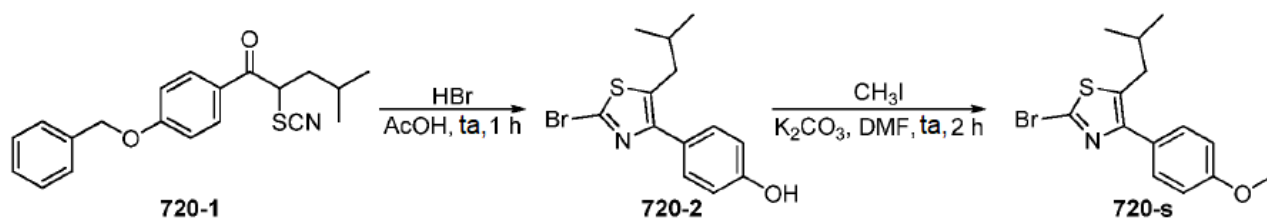
Esquema 5: Vía para el Compuesto 711-s



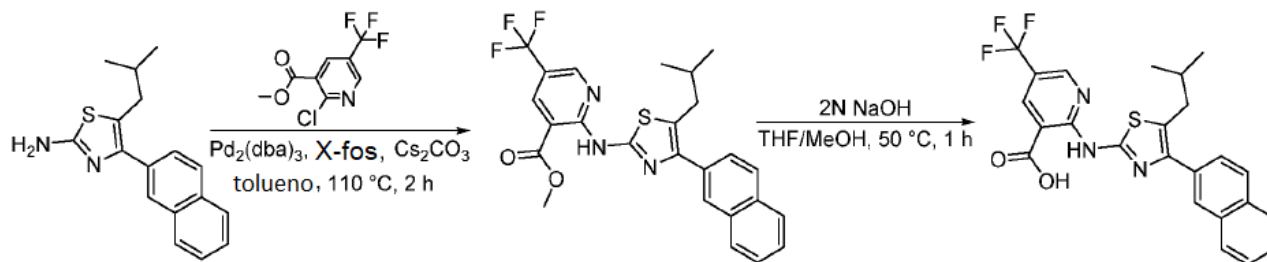
Esquema 6: Vía para los Compuestos 714-s~719-s



Esquema 7: Vía para el Compuesto 720-s

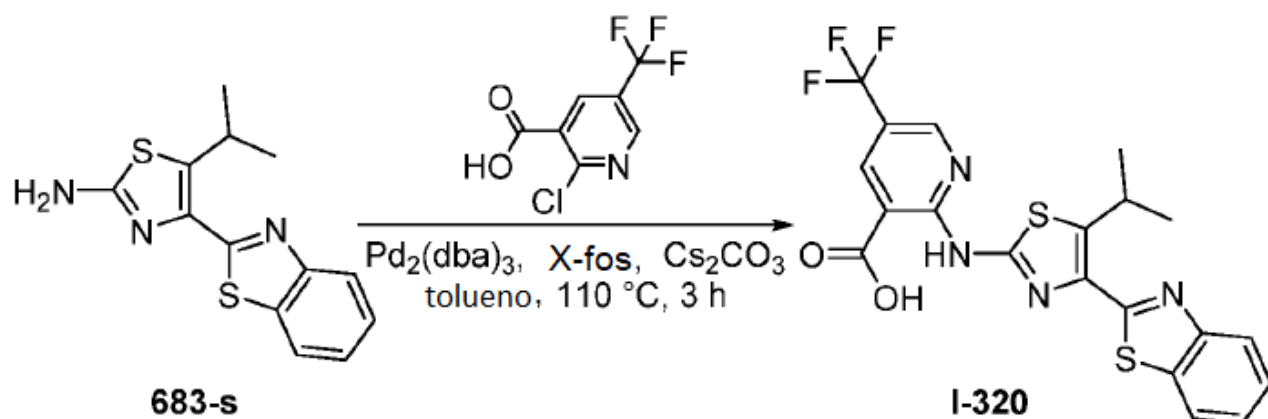


Esquema 8: Vía para los Compuestos I-321, I-325

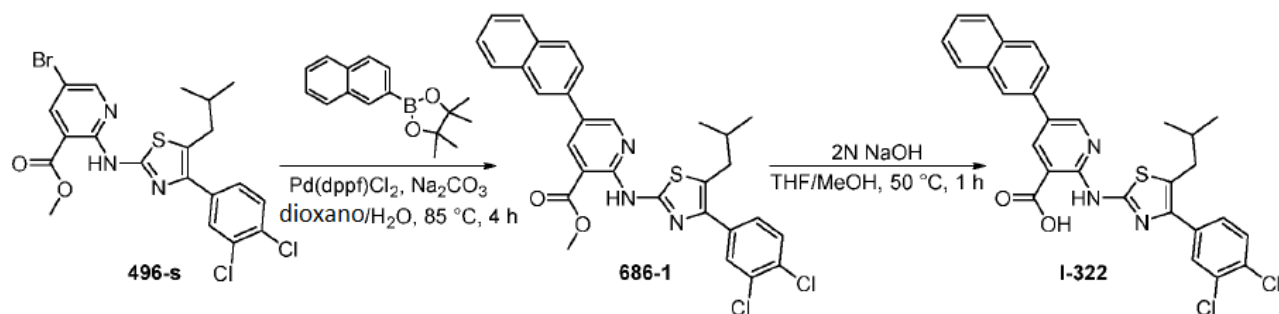


El mismo método de síntesis usado para el compuesto I-325.

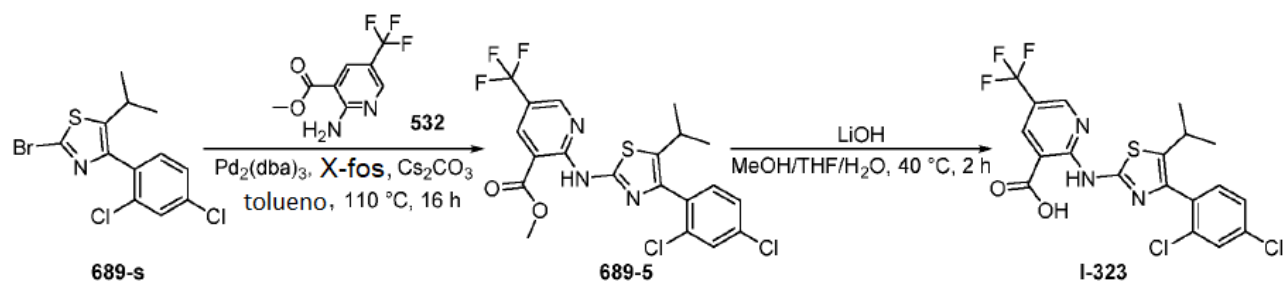
Esquema 9: Vía para el Compuesto I-320



Esquema 10: Vía para el Compuesto I-322



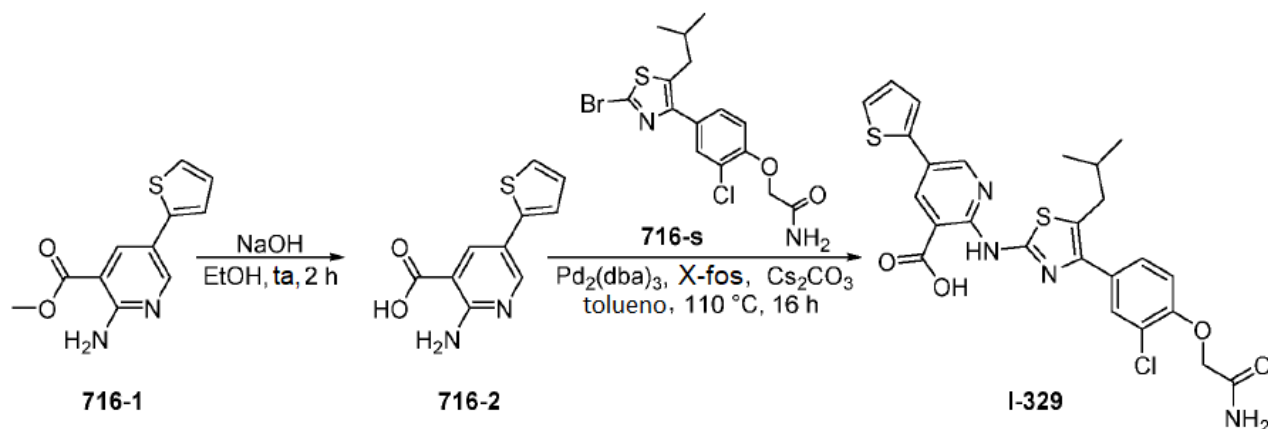
Esquema 11: Vía para los Compuestos I-323 a I-328, I-330 a I-333



5

El mismo método de síntesis usado para otros compuestos **I-324** a **I-328**, **I-330** a **I-333**.

Esquema 12: Vía para el Compuesto I-329



[0686] **Información general:** Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador giratorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1–5 mmHg) a t.a. Se realizó cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de gel de sílice, y las manchas se visualizaron con luz UV (214 y 254 nm). La purificación por cromatografía en columna e instantánea se realizó usando gel de sílice (malla 200–300). Los sistemas de solventes se informan como mezclas en volumen. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas ^1H se reportan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como estándar interno. Los datos se reportan de la siguiente manera: desviación química, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

[0687] Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6110 o 6120 con ionización por electroaspersión y, a menos que se indique lo contrario, la condición de LCMS general fue la siguiente:

Método A (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 $^\circ\text{C}$; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,8 min, luego en esta condición durante 0,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,01 min).

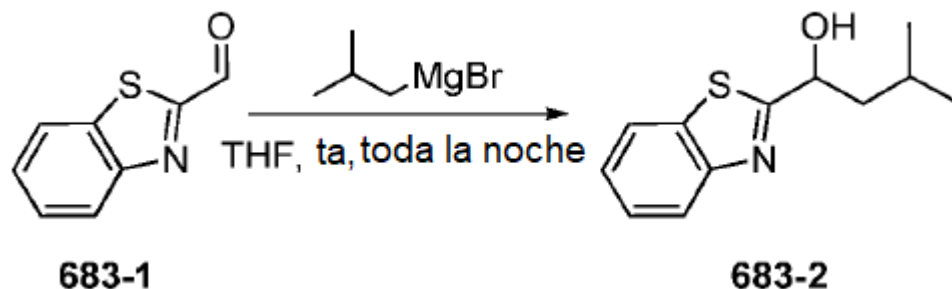
Método B (Agilent LCMS 1200–6110, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 40 $^\circ\text{C}$; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] a 0% [agua + TFA 0,05%] y 100% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + TFA 0,05%] y 5% [CH_3CN + TFA 0,05%] en 0,05 min y en esta condición durante 0,7 min).

Método C (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm);

temperatura de columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1,6 min, luego en esta condición durante 1,4 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,7 min).

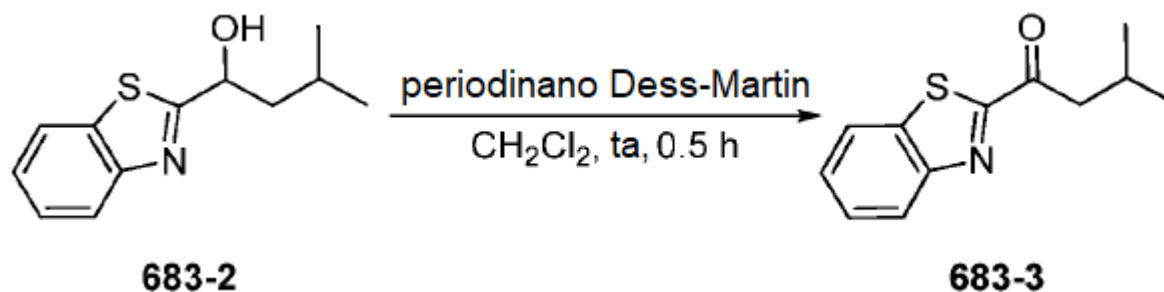
- 5 **Método D** (Agilent LCMS 1200–6120, Columna: Waters X–Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 μm); temperatura de columna: 45 °C; velocidad de flujo: 2,3 ml/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1,75 min, luego en esta condición durante 0,8 min, finalmente se cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0,1 min y en esta condición durante 0,1 min).

10 **Síntesis de 1–(benzo[d]tiazol–2–il)–3–metilbutan–1–ol (683–2)**



- [0688] A una solución de **683–1** (2,0 g, 12,3 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de isobutilmagnesio (1,0 M en THF, 18,4 ml, 18,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 100 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, y se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (50,0 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **683–2** (930 mg, 34,3% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

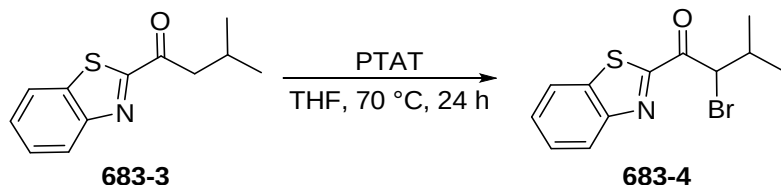
[0689] Síntesis de 1–(benzo[d]tiazol–2–il)–3–metilbutan–1–ona (**683–3**)



- 20 [0690] A una solución de **683–2** (800 mg, 3,62 mmol) en CH_2Cl_2 (20,0 ml) se agregó periodinano de Dess–Martin (3,07 g, 7,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de

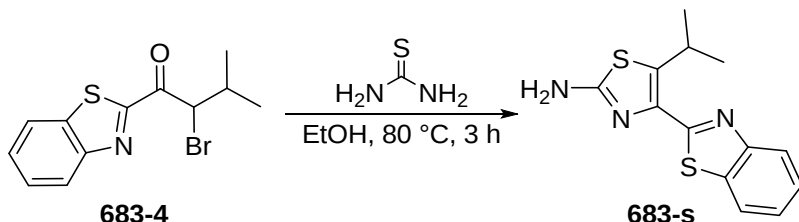
sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **683-3** (630 mg, 79,5% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-bromo-3-metilbutan-1-ona (**683-4**)



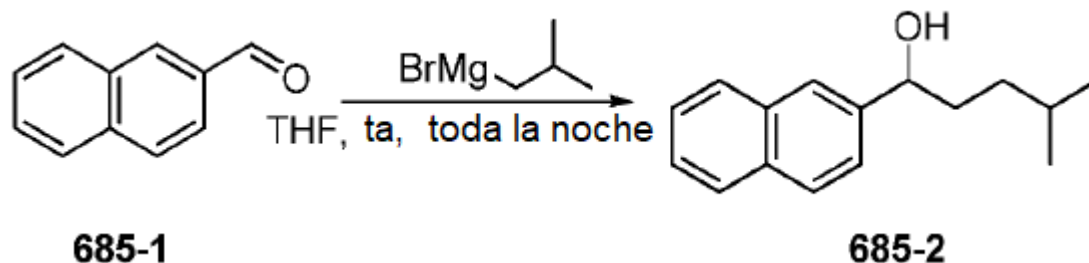
- 5 [0691] Una mezcla de **683-3** (600 mg, 2,74 mmol) y PTAT (1,54 g, 4,11 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó a 70 °C durante 24 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso
- 10 sin purificación adicional para proporcionar **683-4** (800 mg, 98,3% de rendimiento) en forma de aceite marrón.

Síntesis de 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-isopropiltiazol-2-amina (**683-s**)



- 15 [0692] Una mezcla de **683-4** (800 mg, 2,69 mmol) y tiourea (409 mg, 5,39 mmol) en EtOH (10,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **683-s** (50,0 mg, 6,75% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

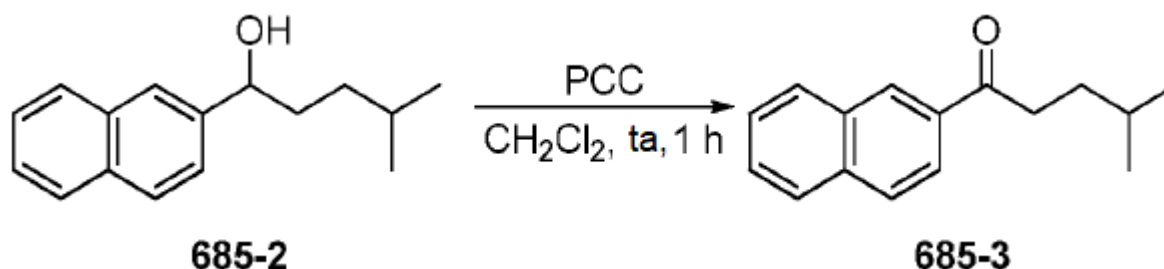
[0693] Síntesis de 4-metil-1-(naftalen-2-il)pentan-1-ol (**685-2**)



- 20 [0694] A una solución de **685-1** (2,0 g, 12,8 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó bromuro de isobutilmagnesio (1,0 M en THF, 19,2 ml, 19,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH₄Cl acuoso (sat., 50,0 ml) y se

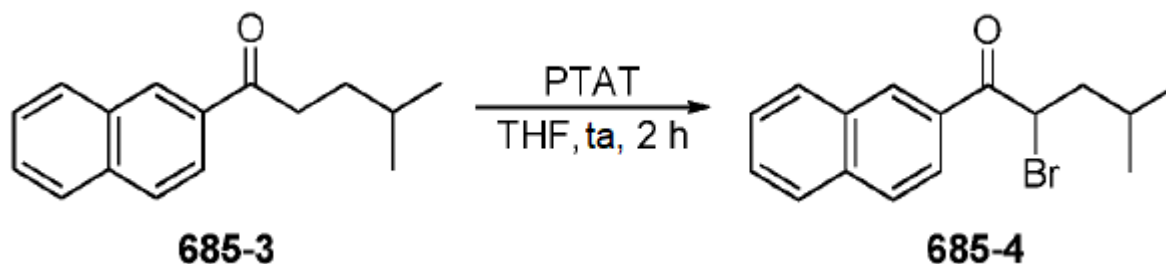
extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **685-2** (2,50 g, 85,5% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

5 Síntesis de 4-metil-1-(naftalen-2-il)pentan-1-ona (**685-3**)



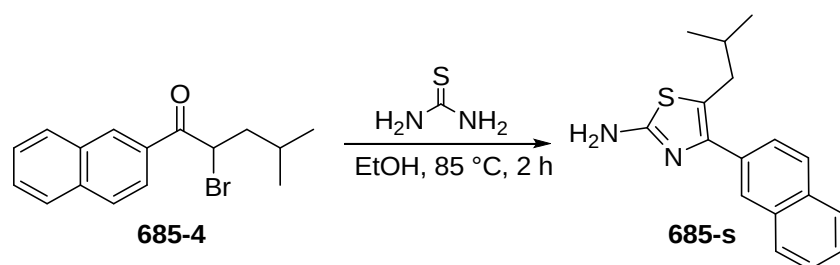
[0695] A una solución de **685-2** (2,50 g, 11,0 Mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregó PCC (4,73 g, 21,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **685-3** (2,20 g, 88,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)pentan-1-ona (**685-4**)



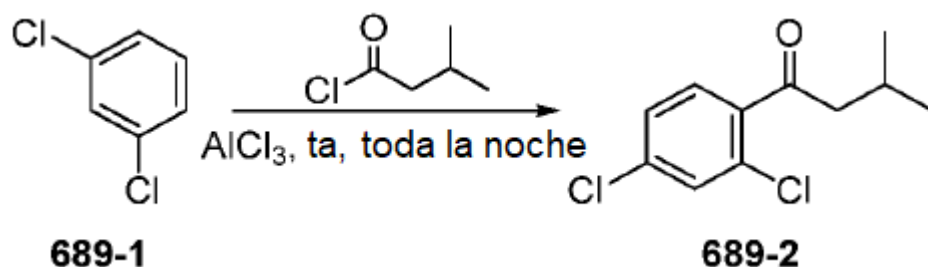
[0696] Una mezcla de **685-3** (2,20 g, 9,73 mmol) y PTAT (5,48 g, 14,6 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H₂O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H₂O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **685-4** (2,90 g, 98,0% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-isobutil-4-(naftalen-2-il)tiazol-2-amina (**685-s**)



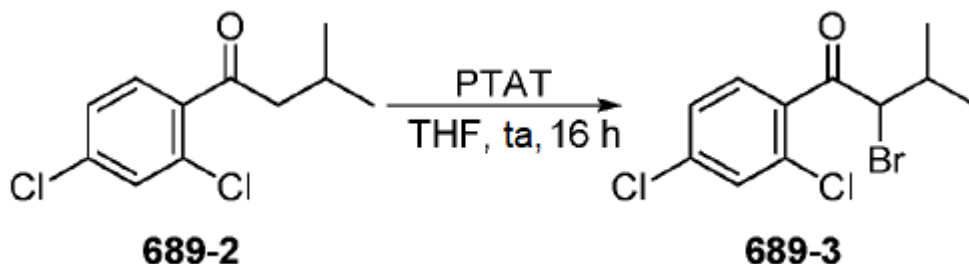
[0697] Una mezcla de **685-4** (2,90 g, 9,54 mmol) y tiourea (1,45 g, 19,1 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **685-s** (1,0 g, 37,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metilbutan-1-ona (**689-2**)



[0698] Una mezcla de **689-1** (10,0 ml), cloruro de 3-metilbutanoílo (2,0 g, 16,6 mmol) y AlCl_3 (2,65 g, 19,9 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se disolvió con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (80,0 ml) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar **689-2** (1,50 g, 39,3% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

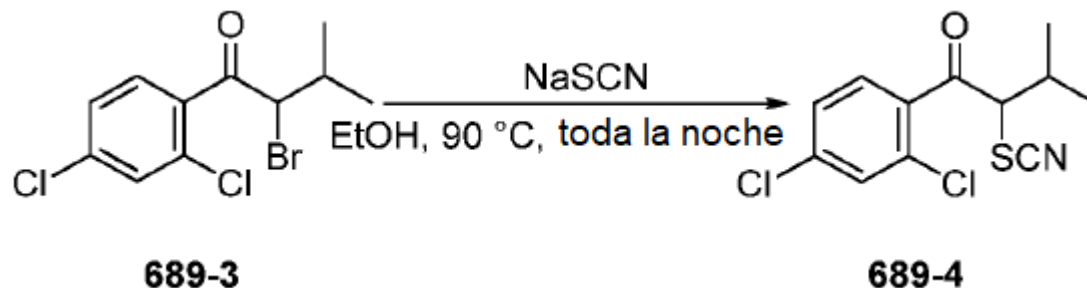
Síntesis de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-3-metilbutan-1-ona (**689-3**)



[0699] Una mezcla de **689-2** (1,50 g, 6,52 mmol) y PTAT (3,67 g, 9,78 mmol) en THF (80,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (50,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (30,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el

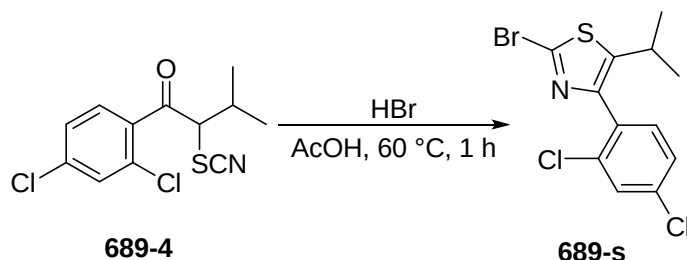
siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **689-3** (2,0 g, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-2-tiocianatobutan-1-ona (**689-4**)



- 5 [0700] Una mezcla de **689-3** (2,0 g, 6,49 mmol) y NaSCN (1,05 g, 13,0 mmol) en EtOH (50,0 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **689-4** (1,40 g, 75,1% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(2,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol (**689-s**)

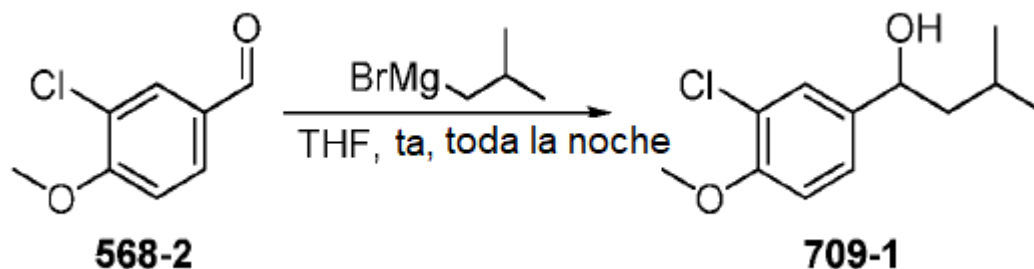


10

- [0701] Una mezcla de **689-4** (1,40 g, 4,88 mmol) y HBr (2,0 M en AcOH, 5,0 ml) en AcOH (10,0 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (80,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **689-s** (1,20 g, 70,5% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

15

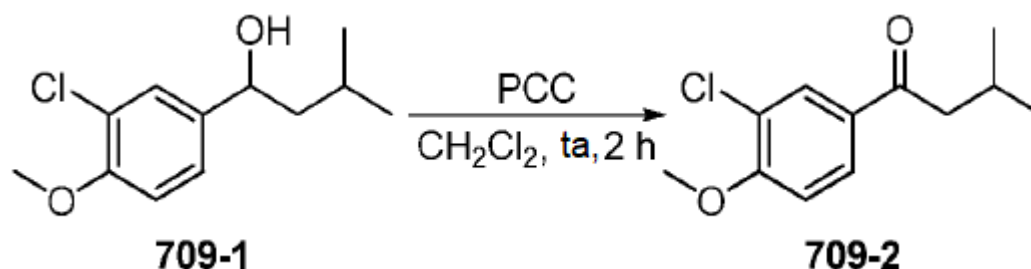
Síntesis de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-metilbutan-1-ol (**709-1**)



- [0702] A una solución de **568-2** (4,40 g, 25,9 mmol) en THF (30,0 ml) se agregó bromuro de

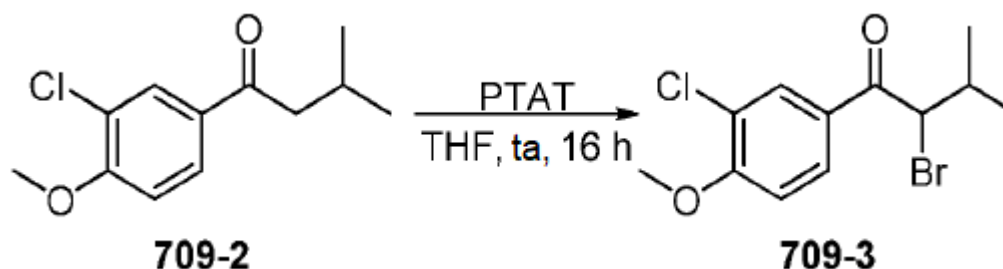
isobutilmagnesio (1,0 M en THF, 38,8 ml, 38,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en NH_4Cl acuoso (sat., 100 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **709-1** (5,0 g, 84,7% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-metilbutan-1-ona (**709-2**)



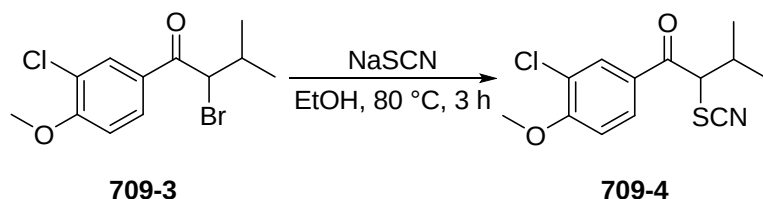
[0703] A una solución de **709-1** (5,0 g, 21,9 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se agregó PCC (9,45 g, 43,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **709-2** (4,20 g, 84,7% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 5-bromo-4-isopropiltiazol-2-amina (**709-3**)



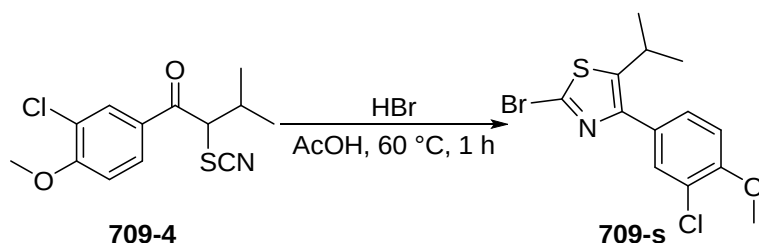
[0704] Una mezcla de **709-2** (4,20 g, 18,6 mmol) y PTAT (10,5 g, 27,9 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró, y el residuo se disolvió en H_2O (80,0 ml) y luego se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml x 2) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar **709-3** (4,0 g, 70,8% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-metil-2-tiocianatobutan-1-ona (**709-4**)



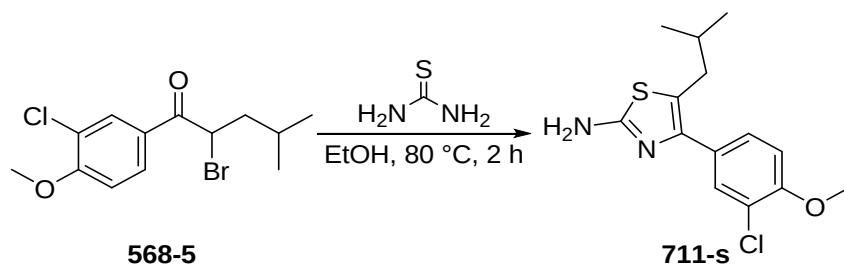
[0705] Una mezcla de **709-3** (4,0 g, 13,2 mmol) y NaSCN (2,13 g, 26,3 mmol) en EtOH (80,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **709-4** (3,0 g, 80,6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-isopropiltiazol (**709-s**)



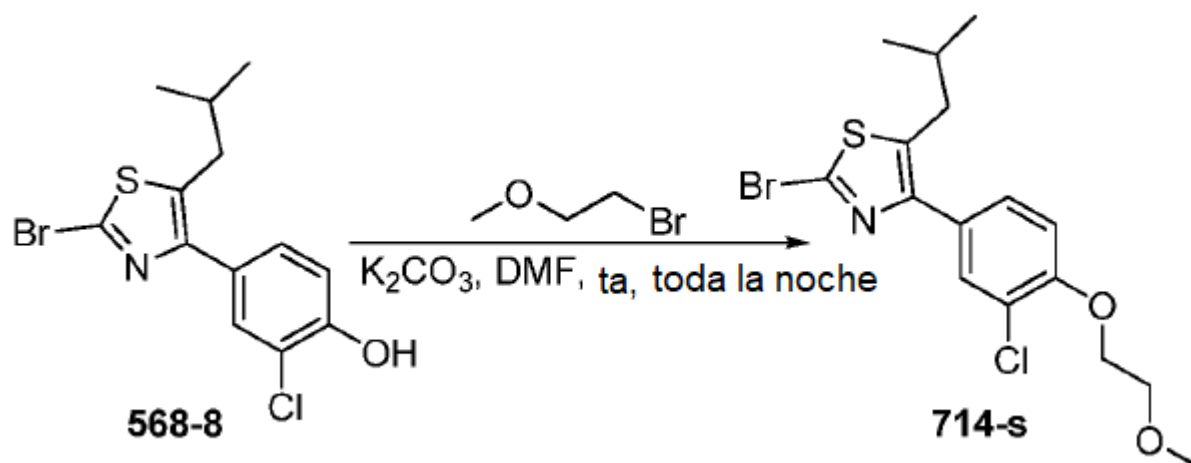
[0706] Una mezcla de **709-4** (1,50 g, 5,30 mmol) y HBr (2,0 M en AcOH, 5,0 ml) en AcOH (10,0 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar **709-s** (600 mg, 32,8% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Síntesis de 4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-isobutiltiazol-2-amina (**711-s**)



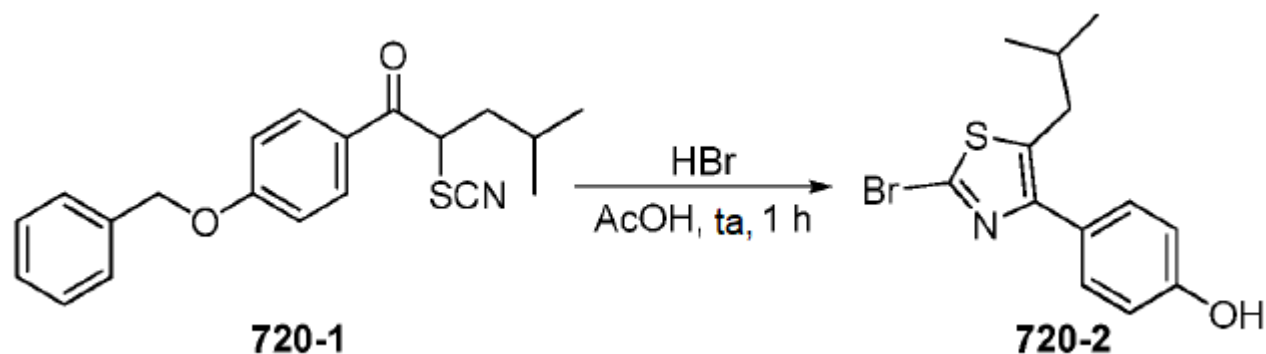
[0707] Una mezcla de **568-5** (1,0 g, 3,14 mmol) y tiourea (478 mg, 6,29 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar **711-s** (700 mg, 75,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-bromo-4-(3-cloro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5-isobutiltiazol (**714-s**)



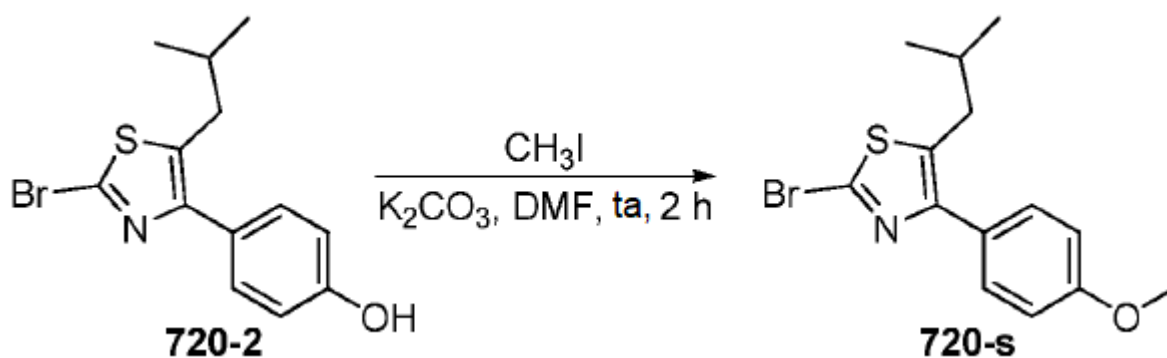
[0708] Una mezcla de **568-8** (250 mg, 0,725 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (201 mg, 1,45 mmol) y K_2CO_3 (138 mg, 1,45 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (50,0 ml), y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **714-s** (300 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

Síntesis de 4-(2-bromo-5-isobutiltiazol-4-il)fenol (**720-2**)



[0709] Una mezcla de **720-1** (350 mg, 1,03 mmol) y HBr (2,0 M en AcOH, 2,0 ml) en AcOH (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H_2O (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H_2O (50,0 ml) y salmuera (50,0 ml), luego se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **720-2** (170 mg, 52,9% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

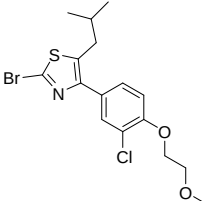
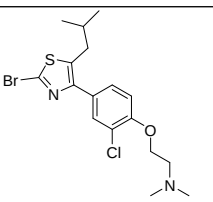
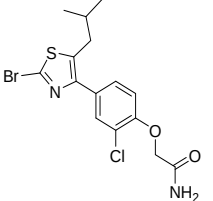
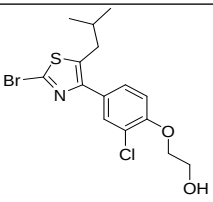
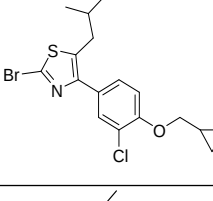
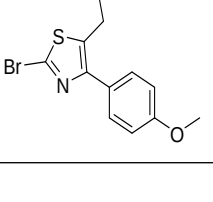
Síntesis de 2-bromo-5-isobutil-4-(4-metoxifenil)thiazol (**720-s**)



[0710] Una mezcla de **720-2** (170 mg, 0,547 mmol), CH₃I (116 mg, 0,820 mmol) y K₂CO₃ (151 mg, 1,09 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, se vertió en H₂O (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (80,0 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O (50,0 ml) y salmuera (80,0 ml), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional para proporcionar **720-s** (150 mg, 84,4% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

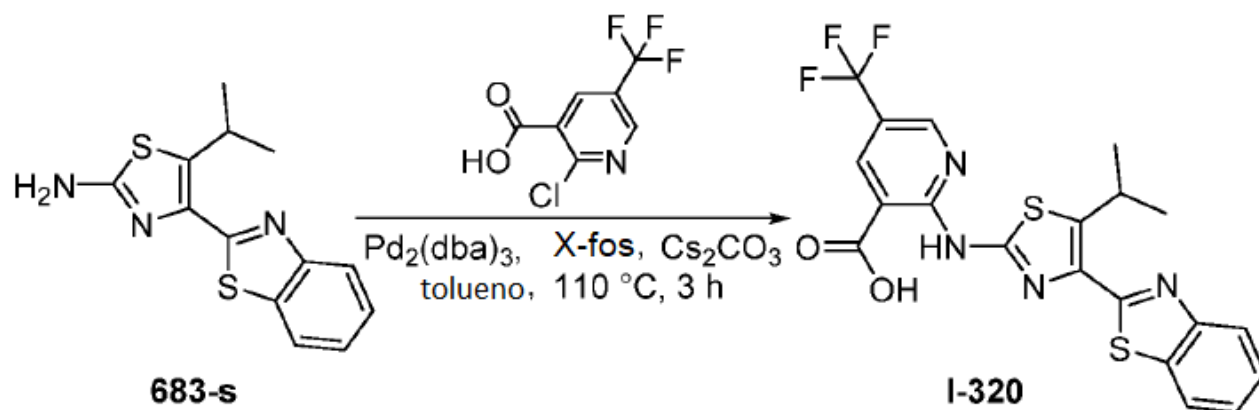
Tabla 7-1: Datos de caracterización para los Compuestos

#	Estructura química	LCMS
685-s		Método A , La pureza es 86,6%, Rt = 0,659 min; MS Calc.:282,1; MS Hallada: 283,1 [M + H] ⁺ .
709-s		Método B , La pureza es 39,7%, Rt = 2,286 min; MS Calc.:345,0; MS Hallada: 345,9 [M + H] ⁺ .
711-s		Método A , La pureza es 84,6%, Rt = 0,642 min; MS Calc.:296,1; MS Hallada: 297,0 [M + Na] ⁺ .

#	Estructura química	LCMS
714-s		Método A , La pureza es 90,1%, Rt = 0,968 min; MS Calc.:403,0; MS Hallada: 403,8 [M + H] ⁺ .
715-s		Método A , La pureza es 86,8%, Rt = 0,703 min; MS Calc.:416,0; MS Hallada: 416,8 [M + H] ⁺ .
716-s		Método B , La pureza es 92,0%, Rt = 2,046 min; MS Calc.:402,0; MS Hallada: 402,9 [M + H] ⁺ .
718-s		Método B , La pureza es 100%, Rt = 2,135 min; MS Calc.:389,0; MS Hallada: 389,8 [M + H] ⁺ .
719-s		Método A , La pureza es 95,3%, Rt = 1,034 min; MS Calc.:399,0; MS Hallada: 400,0 [M + H] ⁺ .
720-s		Método A , La pureza es 94,5%, Rt = 0,949 min; MS Calc.:325,0; MS Hallada: 326,0 [M + H] ⁺ .

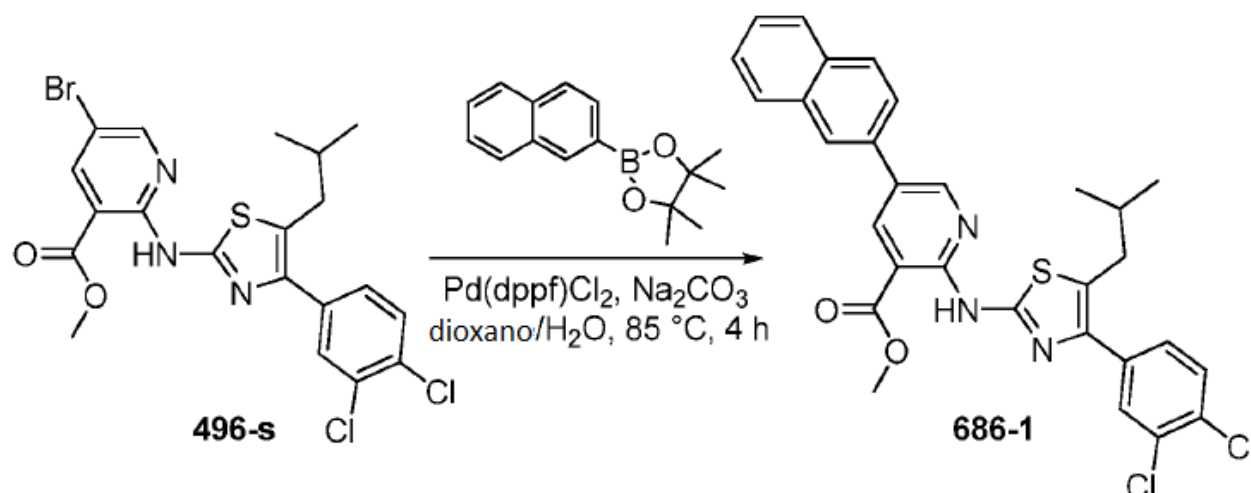
Síntesis de ácido
(trifluorometil)nicotínico (I-320)

2-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-

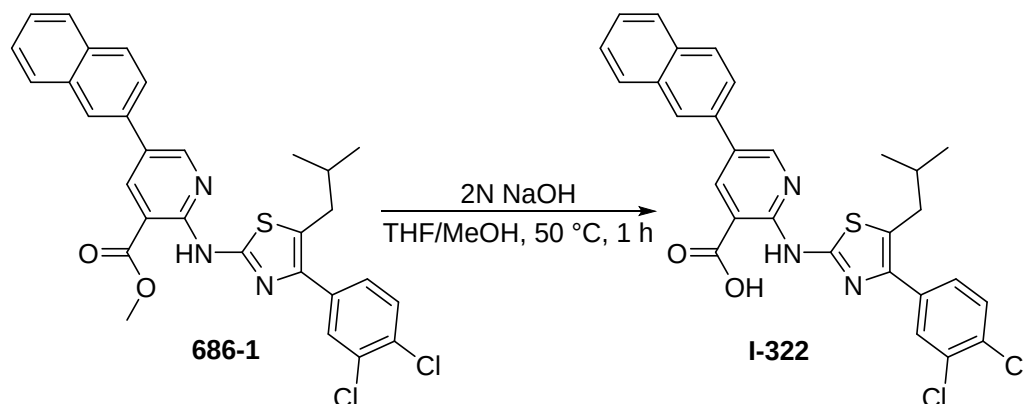


[0711] Una mezcla de **683-s** (50,0 mg, 0,182 mmol), ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (49,2 mg, 0,218 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,9 mg, 0,0182 mmol), X-phos (158 mg, 0,0273 mmol) y Cs_2CO_3 (88,9 mg, 0,273 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 110 °C durante 3 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-320** (10,0 mg, 11,9% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-5-(naftalen-2-il)nicotinato de metilo (**686-1**)

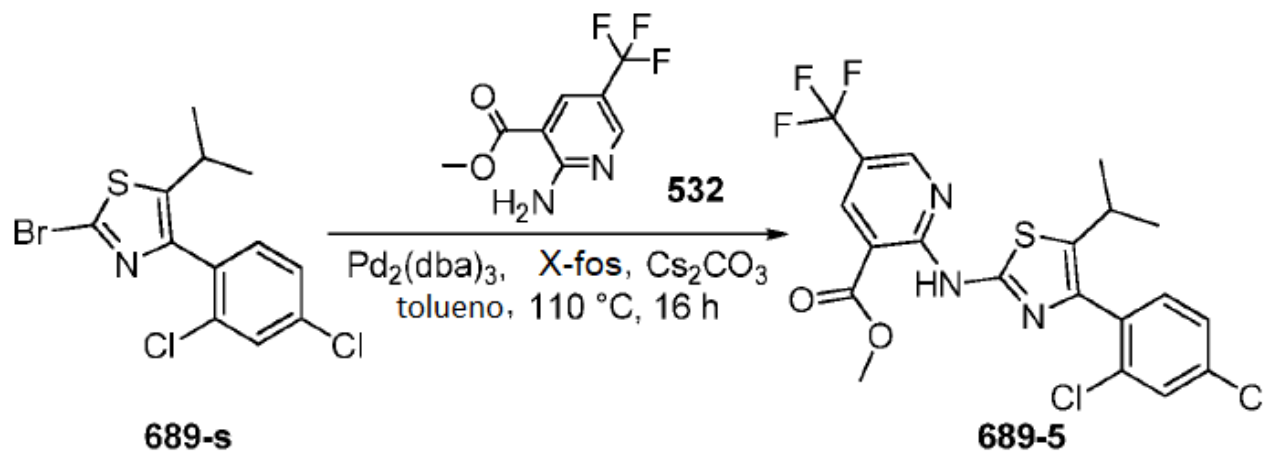


322)



[0713] A una solución de **686-1** (80,0 mg, 0,142 mmol) en THF/MeOH (v/v = 4/1, 5,0 ml) se agregó NaOH (2,0 M en H₂O, 1,0 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-322** (30,0 mg, 38,5% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

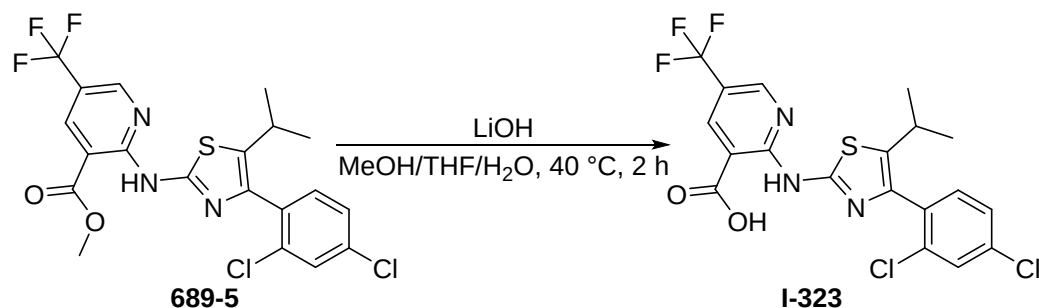
10 Síntesis de 2-(4-(2,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**689-5**)



[0714] Una mezcla de **689-s** (200 mg, 0,573 mmol), **532** (151 mg, 0,688 mmol), Pd₂(dba)₃ (53,3 mg, 0,0573 mmol), X-phos (49,7 mg, 0,0860 mmol) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,860 mmol) en tolueno (5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para proporcionar **689-5** (120 mg, 42,8% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

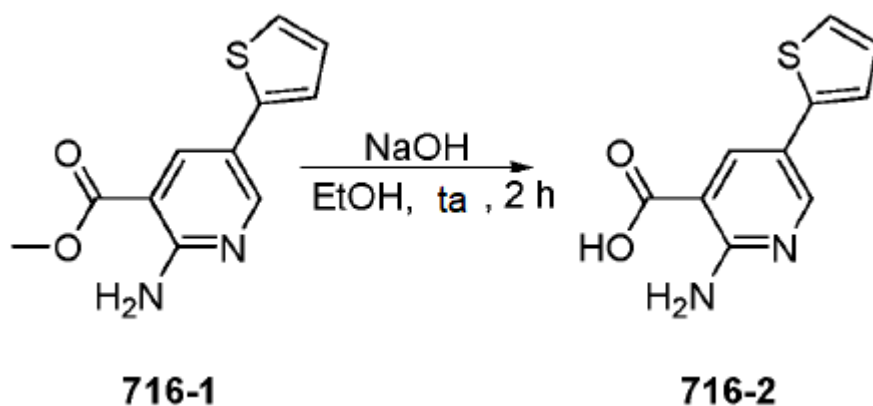
Síntesis de ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (**I-**

323)



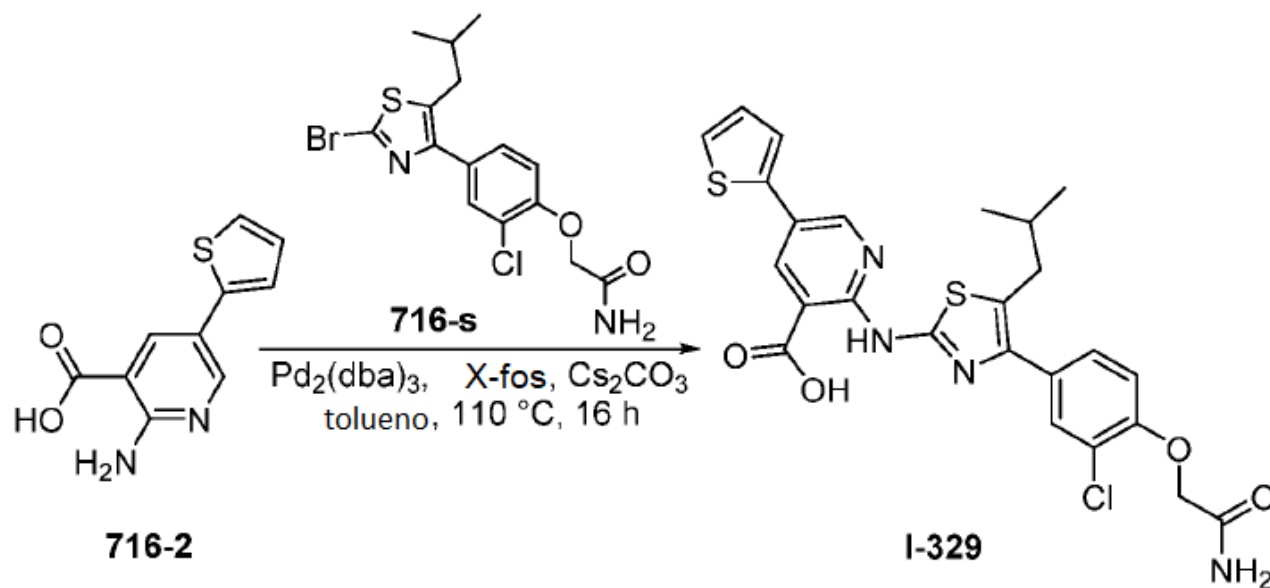
[0715] A una solución de **689-5** (120 mg, 0,245 mmol) en THF/MeOH/H₂O (v/v/v = 4/1/1, 5,0 ml) se agregó LiOH (2,0 M en H₂O, 2,0 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró, luego se diluyó con H₂O (15,0 ml) y se ajustó el pH a 4 – 5 con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-323** (30,0 mg, 25,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

10 Síntesis de ácido 2-amino-5-(tiofen-2-il)nicotínico (**716-2**)



[0716] A una solución de **716-1** (200 mg, 0,854 mmol) en EtOH (5,0 ml) se agregó NaOH (2,0 M en H₂O, 1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la reacción se completó, la reacción resultante se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **716-2** (160 mg, 85,1% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

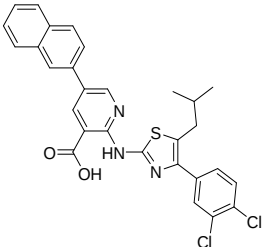
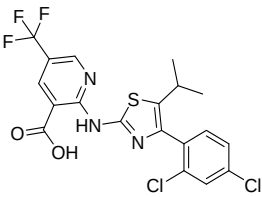
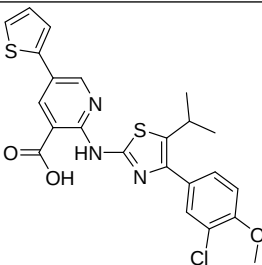
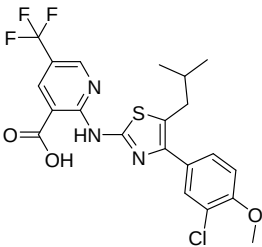
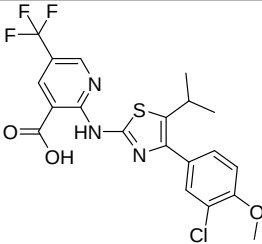
Síntesis de ácido 2-(4-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-clorofenil)-5-isobutiltiazol-2-ilamino)-5-(tiofen-2-il)nicotínico (**I-329**)

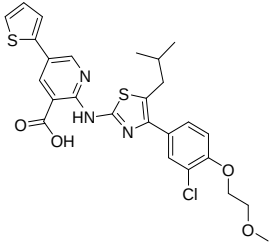
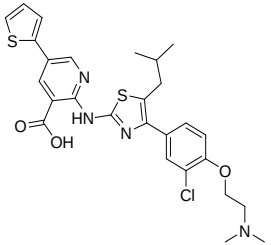
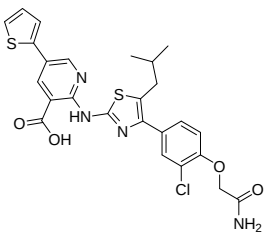
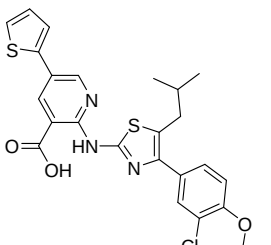


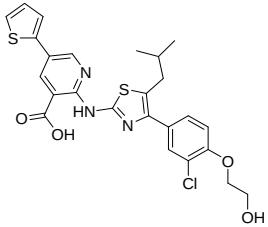
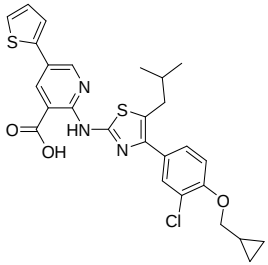
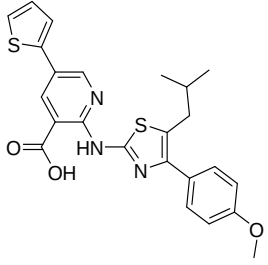
[0717] Una mezcla de **716-2** (137 mg, 0,622 mmol), **716-s** (250 mg, 0,622 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57,8 mg, 0,0622 mmol), X-phos (53,9 mg, 0,0933 mmol) y Cs_2CO_3 (304 mg, 0,933 mmol) en tolueno (5,0 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 110 °C durante 16 h. Cuando la reacción se completó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-329** (40,0 mg, 11,9% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Datos de caracterización para compuestos ejemplares adicionales

I#	Estructura química	LCMS	^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO)
320		Método C , La pureza es 88,0%, $R_t = 2,144$ min; MS Calc.: 464,1; MS Hallada: 464,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 1,40 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,55 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,16–5,28 (4H, m), 7,41–7,46 (1H, m), 7,50–7,54 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,67–8,68 (1H, m), 15,38 (1H, brs).
321		Método C , La pureza es 95,2%, $R_t = 2,169$ min; MS Calc.: 471,1; MS Hallada: 471,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	δ : 0,98 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,92–2,04 (1H, m), 2,94 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,58–7,64 (2H, m), 7,84 (1H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 7,99–8,11 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,04 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 11,93 (1H, brs).

I#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
322		Método C , La pureza es 93,2%, Rt = 2,086 min; MS Calc.: 547,1; MS Hallada: 548,3 [M + H] ⁺ .	δ: 0,94 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,87–1,94 (1H, m), 2,80 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,52–7,60 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92–7,99 (2H, m), 8,00–8,07 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,0 Hz).
323		Método C , La pureza es 99,0%, Rt = 1,963 min; MS Calc.: 475,0; MS Hallada: 475,9 [M + H] ⁺ .	δ: 1,22 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,85–2,89 (1H, m), 7,44–7,53 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,81 (1H, s), 13,64 (1H, s).
324		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,920 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,33 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,26–3,29 (1H, m), 3,91 (3H, s), 7,19–7,25 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60–7,65 (3H, m), 8,47 (1H, s), 8,97 (1H, s), 11,54 (1H, brs).
325		Método C , La pureza es 97,4%, Rt = 2,117 min; MS Calc.: 485,1; MS Hallada: 486,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,81–1,92 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,84 (1H, brs).
326		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,911 min; MS Calc.: 471,1; MS Hallada: 472,0 [M + H] ⁺ .	δ: 1,32 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,36–3,39 (1H, m), 3,91 (3H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,98 (1H, s), 11,85 (1H, brs).

I#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
327		Método C , La pureza es 96,9%, Rt = 1,963 min; MS Calc.: 543,0; MS Hallada: 544,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,86–1,89 (1H, m), 2,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,35 (3H, s), 3,72 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,23 (2H, t, J = 4,4 Hz), 7,17–7,24 (2H, m), 7,49–7,52 (1H, m), 7,60–7,63 (3H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,53 (1H, s), 14,29 (1H, s).
328		Método C , La pureza es 97,6%, Rt = 1,918 min; MS Calc.: 556,1; MS Hallada: 557,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,85–1,88 (1H, m), 2,71 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,92 (6H, s), 3,58 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 4,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,53–7,57 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,36 (1H, brs).
329		Método C , La pureza es 91,5%, Rt = 1,790 min; MS Calc.: 542,1; MS Hallada: 542,9 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,87–1,90 (1H, m), 2,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,61 (2H, s), 7,07–7,16 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,50–7,54 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,8 Hz), 14,68 (1H, brs).
330		Método C , La pureza es 96,1%, Rt = 2,190 min; MS Calc.: 513,0; MS Hallada: 513,8[M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,86–1,91 (1H, m), 2,73 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,17–7,22 (2H, m), 7,51 (1H, dq, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60–7,64 (3H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,65 (1H, brs), 14,35 (1H, brs).

I#	Estructura química	LCMS	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO)
331		Método C , La pureza es 90,6%, Rt = 1,997 min; MS Calc.: 529,0; MS Hallada: 529,8 [M + H] ⁺ .	δ: 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,92–1,95 (1H, m), 2,74 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,77 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,13 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,17–7,25 (2H, m), 7,51 (1H, dq, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,60–7,65 (3H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,56 (1H, brs), 14,33 (1H, brs).
332		Método C , La pureza es 100%, Rt = 2,237 min; MS Calc.: 539,1; MS Hallada: 539,8 [M + H] ⁺ .	δ: 0,36–0,40 (2H, m), 0,58–0,63 (2H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,26–1,30 (1H, m), 1,84–1,91 (1H, m), 2,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,13–7,19 (2H, m), 7,49–7,53 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 14,64 (1H, s).
333		Método C , La pureza es 100%, Rt = 1,915 min; MS Calc.: 465,1; MS Hallada: 466,0 [M + H] ⁺ .	δ: 0,92 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,84–1,90 (1H, m), 2,73 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,80 (3H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 4,8, 4,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57–7,60 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,83 (1H, brs).

[0718] Aunque se describen varias formas de realización de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas en lugar de las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.