COMPUESTOS DE TIADIAZOLILO UNIDOS A UN ÁTOMO DE OXÍGENO COMO INHIBIDORES DE DNA POLIMERASA Θ

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Atacar las deficiencias de la reparación del DNA se ha convertido en una estrategia eficaz y demostrada en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, los cánceres con deficiencias en la reparación del DNA a menudo se vuelven dependientes de las vías de reparación del DNA de reserva, que presentan un "talón de Aquiles" que puede ser dirigido para eliminar las células cancerosas y es la base de la letalidad sintética. La letalidad sintética queda ejemplificada por el éxito de los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en el tratamiento de cánceres de mama y ovario deficientes en BRCA, (Audeh M. W., *et al*., Lancet (2010); 376 (9737): 245-51).

Los procesos de reparación de daños en el DNA son cruciales para el mantenimiento y la estabilidad del genoma, entre los cuales, las roturas bicatenarias (DSB) se reparan predominantemente por la vía de la unión de extremos no homólogos (NHEJ) en la fase G1 del ciclo celular y por la recombinación homóloga (HR) en las fases S-G2. Una vía de unión final alternativa (alt-EJ), también conocida como vía de unión final medida por microhomología (MMEJ), se considera habitualmente como una vía de reparación de DSB "de reserva" cuando NHEJ o HR están comprometidos. Numerosos estudios genéticos han destacado el papel de DNA polimerasa theta (Polθ, codificada por *POLQ*) en estimulación de MMEJ en organismos superiores (Chan S. H., *et al.*, PLoS Genet. (2010); 6: e1001005; Roerink S. F., *et al*., Genome research. (2014); 24: 954–962; Ceccaldi R., *et. al.*, Nature (2015); 518: 258-62; y Mateos-Gomez P. A., *et al.*, Nature (2015); 518: 254-57).

Polθ es inconfundible entre las DNA polimerasas humanas, ya que presenta no solo un dominio de DNA·polimerasa C-terminal sino también un dominio de helicasa N-terminal separado por un dominio central largo y menos conservado de función desconocida más allá de la unión de Rad51 (Seki *et al*., Al, 2003, Shima *et al* 2003; Yousefzadeh y Wood 2013). El dominio de ATPasa/helicasa N-terminal pertenece a la clase HELQ de super familia de helicasa SF2. En las células con deficiencia de recombinación homóloga (HRD), Polθ puede llevar a cabo la síntesis de DNA propensa a errores en los sitios de daños del DNA a través de la vía alt-EJ. Se ha demostrado que el dominio helicasa de Polθ provoca la supresión de la vía HR a través de la interrupción de la formación del complejo nucleoproteico Rad51, implicado en el inicio de las reacciones de reparación del DNA dependiente de HR tras la

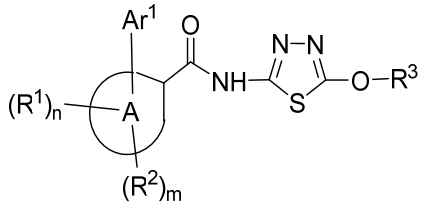
radiación ionizante. Esta actividad antirecombinasa de Polθ promueve la vía alt-EJ. Además, el dominio helicasa de Polθ contribuye al recocido de cadenas mediado por microhomología (Chan SH *et al*., PLoS Genet. (2010); 6: e1001005; y Kawamura K *et al.*, Int. J. Cancer (2004); 109: 9-16). Polθ promueve eficazmente la unión de extremos en la vía alt-EJ al emplear esta actividad del recocido cuando los voladizos de ssDNA contienen >2 bp de microhomología (Kent T., *et al.*, Elife (2016); 5: e13740) y Kent T., *et al.*, Nat. Struct. Mol. Biol. (2015); 22: 230-237). Esta actividad de recocido se logra a través de las acciones acopladas de la interacción de Rad51 seguidas por el desplazamiento mediado por ATPasa de Rad51 de los sitios de daño DSB. Una vez recocida, la cadena de cebador del DNA puede extenderse por el dominio de polimerasa de Polθ.

La expresión de Polθ está ausente en gran medida en las células normales, pero regulada al alza en los cánceres de mama, pulmón y ovario (Ceccaldi R., *et al*., Nature [2015]; 518, 258-62). Además, el aumento de la expresión de Polθ se correlaciona con un mal pronóstico en el cáncer de mama (Lemee F *et al*., Proc Natl Acad Sci USA. (2010);107: 13390-5). Se ha demostrado que las células cancerosas con deficiencia en HR, NHEJ o ATM son altamente independientes de la expresión de Polθ (Ceccaldi R., *et al.*, Nature (2015); 518: 258-62, Mateos-Gomez PA *et al.*, Nature (2015); 518: 254-57 y Wyatt D.W., *et al.*, Mol. Cell (2016); 63: 662-73). Por lo tanto, Polθ es una diana atractiva para una nueva terapia letal sintética en los cánceres que contienen defectos de reparación del DNA.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se divulgan determinados derivados de tiadiazolilo que inhiben la actividad de Polθ, en particular inhiben la actividad de Polθ mediante la inhibición de la actividad del dominio de helicasa dependiente de ATP de Polθ. Además, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar y/o prevenir enfermedades tratables mediante la inhibición de Polθ, tales como el cáncer, incluidos los cánceres deficientes en recombinación homóloga (HR).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

donde el anillo A, Ar^1, Ar^1, R^2, R^3 y los subíndices n y m tienen los significados que se indican a continuación.

En aspectos relacionados, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de Polθ en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el paciente tiene una necesidad reconocida de dicho tratamiento. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran en una composición farmacéutica. En aún otra modalidad, la enfermedad es un cáncer.

En otro aspecto más, se proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer con deficiencia de recombinación homóloga (HR) en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el paciente tiene una necesidad reconocida de dicho tratamiento. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran en una composición farmacéutica.

En otro aspecto, se proporciona un método para inhibir la reparación del DNA a cargo de Polθ en una célula cancerosa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el cáncer es un cáncer con deficiencia de HR.

En otro aspecto más, se proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer en un paciente, donde el cáncer está caracterizado por una reducción o ausencia de la expresión

del gen BRCA, la ausencia del gen BRCA o la reducción de la función de la proteína BRCA, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en una composición farmacéutica.

En un aspecto más, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en un método de tratamiento.

En un aspecto más, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para inhibir la reparación de DNA a cargo de Polθ en una célula. En una modalidad, la célula es una célula deficiente de HR.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un paciente, donde la enfermedad está caracterizada por la sobreexpresión de Polθ.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer en un paciente, donde el cáncer está caracterizado por una reducción o ausencia de la expresión del gen BRCA, la ausencia del gen BRCA o la reducción de la función de la proteína BRCA.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer con deficiencia de HR en un paciente.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer que es resistente al tratamiento con inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)·polimerasa (PARP) en un paciente. Los ejemplos de cánceres resistentes a los inhibidores de PARP incluyen, a mero título enunciativo, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal y cáncer colorrectal.

En otro aspecto más, se indica el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento o prevención de un cáncer en un paciente, donde el cáncer está caracterizado por una reducción o ausencia de la expresión del gen BRCA, la ausencia del gen BRCA o la reducción de la función de la proteína BRCA.

En otro aspecto más, se indica el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un cáncer con deficiencia de HR.

En otro aspecto más, se indica el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una modalidad secundaria o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un cáncer que es resistente al tratamiento con inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)·polimerasa (PARP) en un paciente.

En aspectos relacionados con los métodos, usos y composiciones anteriores, el cáncer es linfoma, tumor rabdoide, mieloma múltiple, cáncer de útero, cáncer gástrico, cáncer del sistema nervioso periférico, rabdomiosarcoma, cáncer óseo, cáncer colorrectal, mesotelioma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de fibroblastos, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de las vías urinarias, cáncer del aparato aerodigestivo superior, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de esófago, cáncer de próstata y cáncer de páncreas (los datos de los cribados a gran escala de líneas celulares cancerosas en sujetos que abandonan los estudios indican que algunas líneas celulares de los cánceres mencionados dependen de la polimerasa θ para su proliferación https://depmap.org/portal/).

En algunas modalidades, un cáncer con deficiencia de HR es el cáncer de mama. El cáncer de mama incluye, a mero título enunciativo un carcinoma celular *in situ* (LCIS), un carcinoma ductal invasivo *in situ* (DCIS), un carcinoma ductal invasivo (IDC), cáncer de mama inflamatorio, enfermedad de Paget del pezón, tumor Phyllodes, angiosarcoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenoescamoso de bajo grado, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar, carcinoma tubular, carcinoma metaplásico, carcinoma micropapilar, carcinoma mixto u otro cáncer de mama que incluye, a mero título enunciativo triple negativo, HER positive, receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo, HER y receptor de estrógeno positivo, HER y receptor de progesterona positivo, receptor de estrógeno y progesterona positivo y HER y receptor estrógeno y progesterona positivo. En otras modalidades, el cáncer con deficiencia de HR es cáncer de ovario. El cáncer de ovario incluye, a mero título enunciativo, carcinomas epiteliales de ovario (EOC), teratomas de maduración, disgerminomas, tumores del seno endodérmico, tumores de la granulosa teca, tumores de células de Sertoli-Leydig y carcinoma peritoneal primario.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Antes de que la presente invención se describa con más detalle, debe entenderse que la invención no se limita a las modalidades particulares expuestas en el presente documento, y también debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento es con el fin de describir las modalidades particulares solamente, y no pretende ser limitante.

Las formas singulares “un”, “uno/a” y “el/la”, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, cabe destacar que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir de base para el uso de dicha terminología exclusiva como “únicamente”, “solo” y similares en relación con la recitación de los elementos de conformidad con la reivindicación, o el uso de una limitación “negativa”.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor indicado o que intervenga en ese rango establecido se encuentra comprendido en la invención. Los límites superior e inferior de esos rangos más pequeños pueden incluirse de forma independiente en los intervalos más pequeños que también quedan comprendidos en la invención, excepto cualquier límite específicamente excluido del intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyan uno o ambos límites incluidos también quedan incluidos en la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen en mismo significado que los que habitualmente entiende una persona con capacidades de la técnica a la cual esta invención pertenece.

Cuando sea necesario, cualquier definición del presente documento puede utilizarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se une a la porción primaria. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxialquilo significa que un grupo alcoxi está unido a la molécula madre a través de un grupo alquilo.

Las publicaciones mencionadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de

publicación reales, que pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria y en las reivindicaciones se definen a los efectos de esta solicitud y tienen el siguiente significado:

El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada, con el número de átomos de carbono designado (p. ej., C_{1-8} significa de uno a ocho carbonos). El alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{1-7}, C_{1-8}, C_{1-9}, C_{1-10}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el t-butilo, el isobutilo, el sec-butilo, el n-pentilo, el n-hexilo, el n-heptilo, el n-octilo y similares.

El término “alquileno” se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y que enlaza al menos otros dos grupos, p. ej., un radical hidrocarburo divalente. Las dos fracciones unidas al alquileno pueden estar unidos al mismo átomo o a diferentes átomos del grupo alquileno. Por ejemplo, un alquileno de cadena recta puede ser el radical bivalente de $-(CH_2)_n-$, , donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos alquileno representativos incluyen, a mero título enunciativo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno, hexileno y similares.

El término “alcoxi” se refiere a un grupo alquilo con un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquil-O-. Como en el grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C_{1-6}, y pueden ser can be rectos o ramificados. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, butoxilo, 2-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, *tert*-butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, etc.

Como se usa en el presente documento, el término “ciano,” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una porción que tiene fórmula –CN, , es decir, un átomo de carbono con un triple enlace a un átomo de nitrógeno.

El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado que tiene el número indicado de átomos en el anillo (*p. ej.*, cicloalquilo C_{3-6}). El cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{3-8}, C_{4-8},

C_{5-8}, C_{6-8}, C_{3-9}, y C_{3-10}. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados tienen uno o más enlaces dobles o triples en el anillo, pero los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Los anillos de cicloalquilo monocíclico saturado incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo.

El término “cicloalquiloxi” se refiere a un grupo cicloalquilo con un átomo de oxígeno que conecta el grupo cicloalquilo al punto de unión: cicloalquilo-O-. El grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento.

Los términos “espirociclilo” o “espirocicloalquilo” se refieren a un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo, donde los dos anillos están conectados a través de un solo átomo de carbono (también llamado espiroátomo). Los grupos espirocicloalquilo parcialmente insaturados tienen uno o más enlaces dobles o triples en el anillo, pero los grupos espirocicloalquilo no son aromáticos. Algunos ejemplos representativos incluyen, a mero título enunciativo, espiro[3.3]heptano, espiro[4.4]nonano, espiro[3.4]octano y similares.

El término “cicloalquilo en puente” hace referencia a un radical hidrocarbonado monocíclico que tiene de 6 a 11 miembros, en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un grupo $(CH_2)_n$ donde n es de 1 a 3 (también puede denominarse en el presente documento como grupo de unión en puente). Los ejemplos de cicloalquilos en puente incluyen, a mero título enunciativo, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[2.2.2]octano. Por motivos de brevedad, también se entiende que el término incluye grupos hidrocarbonados policíclicos en puente, tales como adamantano.

El término “heterocicloalquilo” hace referencia a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene el número indicado de vértices en el anillo (p. ej., un anillo de 3 a 7 miembros) y que tiene de uno a cinco heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S como vértices del anillo. Los grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados tienen uno o más enlaces dobles o triples en el anillo, pero los grupos heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir cualquier número de anillos de átomos, tales como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 7, 4 a 7 o 5 a 7 miembros del anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterocicloalquilo, tales como 1, 2, 3 o 4; o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4 o 3 a 4. Entre los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilos se encuentran pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano,

piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono anular o un heteroátomo.

El término “heterocicloalquilo bicíclico” o “heterociclilo bicíclico” hace referencia a un anillo bicíclico fusionado saturado o parcialmente insaturado que tiene el número indicado de vértices en el anillo (p. ej., un anillo de 6 a 12 miembros) y que tiene de uno a cinco heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S como vértices del anillo. Los grupos heterocicloalquilo bicíclicos parcialmente insaturados tienen uno o más enlaces dobles o triples en el anillo, pero los grupos heterocicloalquilo bicíclicos no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo bicíclicos pueden incluir cualquier número de átomos del anillo, tales como 6 a 8, 6 a 9, 6 a 10, 6 a 11 o 6 a 12 miembros del anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterocicloalquilo, tales como 1, 2, 3 o 4; o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4 o 3 a 4. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo bicíclicos incluyen decahidro-1,5-naftiridina, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina y similares.

Los términos “heterociclilo en puente” o “heterocicloalquilo en puente” hacen referencia a un anillo heterocicloalquílico (que tiene de 5 a 8 vértices en el anillo) en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un grupo $(CRR')_n$ donde n es de 1 a 3 y cada R es, de manera independiente, H o metilo (también puede denominarse en el presente documento como grupo “de unión en puente”). Los grupos heterociclilo tienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices de anillo. Los vértices del anillo de heteroátomos pueden estar tanto en la porción del anillo de heterocicloalquilo como en el grupo puente. Cuando está en el grupo puente, el heteroátomo sustituye a un grupo CRR'. Los ejemplos incluyen, a mero título enunciativo, 2-azabiciclo[2.2.2]octano, quinuclidina, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano y similares.

Los términos “espiroheterociclilo” o “espiroheterocicloalquilo” hacen referencia a un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo, donde los dos anillos están conectados a través de un solo átomo de carbono (también llamado espiroátomo). Los grupos espiroheterociclilos tienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos espiroheterocicloalquilo parcialmente insaturados tienen uno o más enlaces dobles o triples en el anillo, pero los grupos espiroheterocicloalquilo no son aromáticos. Los ejemplos representativos incluyen, a mero título enunciativo, 4-oxaspiro[2.4]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.4]octano,

2-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.5]-nonano, 2,7-diazaspiro[4.4]nonano y similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo” hace referencia a un alquilo, como se definió anteriormente, donde alguno o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. Como en el grupo alquilo, los grupos haloalquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6}. Por ejemplo, el término “haloalquilo C_{1-4}” incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término “haloalcoxi” hace referencia a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. Como en el grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C_{1-6}, y pueden ser can be rectos o ramificados y están sustituidos con 1, 2 3 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se sustituyen con un halógeno, por ejemplo, por flúor, los compuestos son per-sustituidos, por ejemplo, perfluorados. El haloalcoxi incluye, a mero título enunciativo, trifluorometoxi, 2,2,2,-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

El término “hidroxialquilo” hace referencia a un grupo alquilo donde algunos de los átomos de hidrógeno se reemplazan por grupos hidroxilo (– OH). Como en el grupo alquilo, los grupos hidroxialquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C_{1-6}, y pueden ser can be rectos o ramificados. Los grupos hidroxialquilo, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxiletilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxilpropano-2-il, etc.

El término “arilo” significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un anillo único o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados o unidos covalentemente. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen el fenilo, el naftilo y el bifenilo.

El término “heteroarilo” hace referencia a un anillo aromático (o sistema de anillos fusionados) que contiene de 5 a 10 miembros y que contiene de uno a cinco heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tales como de 5 a 6, de 5 a 8, de 6 a 8, de 6 a 9, de 9 a 10, 9, 10 miembros en el anillo. Se pueden incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heteroarilo, tales como 1, 2, 3, 4 o 5 o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4 o 3 a 5. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo.

Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiaxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término “heteroátomo” incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se entiende que incluye las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente acídicas, pueden obtenerse sales de adición de base haciendo contactar la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte apropiado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas las aminas sustituidas, las aminas cíclicas, las aminas que ocurren naturalmente y similares, tal como la arginina, betaína, cafeína, colina, N,N’-dibenziletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido haciendo contactar la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte apropiado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógeno carbónico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, sulfúrico, monohidrógeno sulfúrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como también las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico,

isobutírico, malónico benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como el arginato y similares, y las sales de ácidos orgánicos como el glucurónico, el galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades básicas y acídicas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de ácido o de base.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar, preferiblemente, haciendo contactar la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original en una forma convencional. La forma madre del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma madre del compuesto a efectos de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. A los efectos de la presente divulgación, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que queden comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Se prevé que todas las posibles formas físicas estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos); se prevé que los racematos, los diastereómeros y los isómeros individuales (p. ej., los enantiómeros separados) estén comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando se muestra una representación estereoquímica, se refiere al compuesto en el que uno de los isómeros está presente y sustancialmente libre del otro isómero. "Sustancialmente libre de" otro isómero indica al menos una proporción 80/20 de los dos isómeros, más preferentemente 90/10 o 95/5 o más. En algunas modalidades, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos el 99%.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo pueden definirse como las que van desde la cantidad encontrada en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en el 100% del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos,

como por ejemplo el tritio (^{3}H), el yodo-125 (^{125}I) o el carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, como el deuterio (^{2}H) o el carbono-13 (^{13}C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar otras utilidades a las descritas en otras partes de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener otra utilidad, incluido, a mero título enunciativo, como reactivos de diagnóstico y/o de imagen, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a mejorar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los términos “administración”, “administrar” y similares, tal como se aplican, por ejemplo, a un sujeto, célula, tejido, órgano o líquido biológico, se refieren al contacto de, por ejemplo, un modulador de Polθ, una composición farmacéutica que lo comprende o un agente de diagnóstico relacionado con el sujeto, célula, tejido, órgano o líquido biológico. En el contexto de una célula, la administración incluye el contacto (por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*) de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula.

Los términos “tratar”, “tratamiento” y similares se refieren a un curso de acción (tal como la administración de un modulador Polθ o una composición farmacéutica que lo comprenda) iniciado después de que se haya diagnosticado, observado una enfermedad, un trastorno o una afección, o un síntoma de estos, y similares con el fin de eliminar, reducir, suprimir, mitigar o mejorar, temporal o permanentemente, al menos una de las causas subyacentes de una enfermedad, trastorno o afección que aqueja a un sujeto, o al menos uno de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno, afección que aqueja a un sujeto. Por lo tanto, el tratamiento incluye la inhibición (p. ej., detener el desarrollo o el desarrollo posterior de la enfermedad, el trastorno o la afección o los síntomas clínicos asociados con ella) de una enfermedad activa.

El término “necesidad de tratamiento”, como se usa en el presente documento, se refiere a la opinión de un médico u otro cuidador de que un sujeto necesita o se beneficiará de un tratamiento. Este juicio se basa en uno o más de una serie de factores que están en el ámbito de la experiencia del médico o cuidador. Por ejemplo, se ha diagnosticado que el paciente tiene una enfermedad relacionada con la sobreexpresión de Polθ o un cáncer deficiente por recombinación homóloga (HR).

Los términos “prevenir”, “prevención” y similares se refieren a un curso de acción (tal como la administración de un modulador Polθ o una composición farmacéutica que lo comprenda) iniciado de una manera (p. ej., antes de la aparición de una enfermedad, trastorno, afección o síntoma de esta) con el fin de prevenir, suprimir, inhibir o reducir, temporal o permanentemente, el riesgo de un sujeto de desarrollar una enfermedad, trastorno, afección o similar (según se determine, por ejemplo, por la ausencia de síntomas clínicos) o retrasar la aparición de esta, generalmente en el contexto de un sujeto predispuesto a padecer una enfermedad, trastorno o afección particular.

El término “necesidad de prevención”, como se usa en el presente documento, se refiere a la opinión de un médico u otro cuidador de que un sujeto necesita o se beneficiará de la atención preventiva. Este juicio se basa en uno o más de una serie de factores que están en el ámbito de la experiencia de un médico o cuidador.

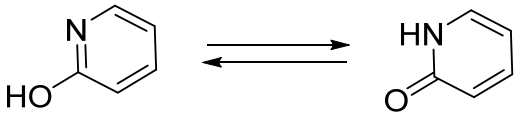
La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la administración de una sustancia a un sujeto, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica y ya sea en una dosis única o como parte de una serie de dosis, en una cantidad capaz de tener un efecto positivo detectable sobre cualquier síntoma, aspecto o característica de una enfermedad, trastorno o afección cuando se administra al sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse midiendo los efectos fisiológicos pertinentes, y puede ajustarse en relación con el esquema posológico y el análisis diagnóstico de la afección del sujeto, y similares. A título de ejemplo, la medición del contenido sérico de un modulador Polθ (o, p. ej., un metabolito de este) en un momento determinado tras la administración puede ser indicativa de si se ha utilizado una cantidad terapéuticamente eficaz.

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de una molécula (p. ej., un activador o un inhibidor) para aumentar o disminuir la función o actividad de Polθ, ya sea directa o indirectamente. Un modulador puede actuar solo o puede utilizar un cofactor, p. ej., una proteína, un ion metálico o una molécula pequeña. Los ejemplos de moduladores incluyen compuestos de moléculas pequeñas y otras moléculas biorgánicas.

La “actividad” de una molécula puede describir o referirse a la unión de la molécula a un ligando o a un receptor; a la actividad catalítica; a la capacidad de estimular la expresión génica o la señalización, diferenciación o maduración celular; a la actividad antigénica; a la modulación de las actividades de otras moléculas; y similares. El término “actividad proliferativa” abarca una actividad que promueve, que es necesaria o que está específicamente asociada con, por ejemplo, la división celular normal, así como con el cáncer,

los tumores, la displasia, la transformación celular, la metástasis y la angiogénesis.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los tautómeros e isómeros *cis* y *trans* posibles, como formas individuales y mezclas de estos, están dentro del alcance de esta divulgación. Por ejemplo, ciertos compuestos hidroxi sustituidos pueden existir como tautómeros como se muestra a continuación:



"Excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente o un vehículo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente/vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la memoria y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de un excipiente de este tipo.

Tal y como se utiliza en el presente documento, una línea ondulada, "〰", que cruza un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace simple, doble o triple con el resto de la molécula. Además, un enlace que se extiende hasta el centro de un anillo (p. ej., un anillo de fenilo) indica la unión en cualquiera de los vértices del anillo disponibles. Un experto en la técnica entenderá que los numerosos sustituyentes que se muestran como unidos a un anillo ocuparán vértices del anillo que proporcionen compuestos estables y que, por lo demás, sean estéricamente compatibles.

"Aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, tiene por objeto calificar los valores numéricos que modifica, y denota que tal valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no se lista ningún margen de error particular, tal como una desviación estándar respecto a un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse como el valor numérico que comprendería ±10%, preferentemente ±5%, del valor numérico listado.

"Enfermedad", como se usa en el presente documento, tiene por objeto ser generalmente sinónimo, y se utiliza indistintamente, de los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), en el sentido que todos reflejan una condición anormal

del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente mediante signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o el animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

"Paciente" es generalmente sinónimo del término "sujeto" y, como se usa en el presente documento, incluye a todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Entre los ejemplos de pacientes se incluyen los seres humanos, ganado, tales como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía, tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

"Inhibir", "reducir" o cualquier variación de estos términos en relación con Polθ, incluye cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr el resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, o cualquier intervalo derivado en el este, de reducción de la actividad de Polθ en comparación con su actividad normal.

El término "recombinación homóloga" se refiere al proceso celular de recombinación genética en el que se intercambian secuencias de nucleótidos entre dos DNA similares o idénticos.

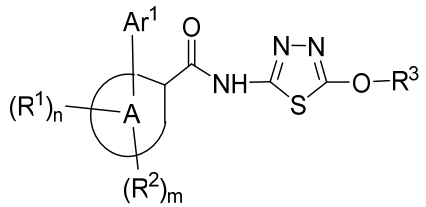
El término "cáncer deficiente por recombinación homóloga (HR)" se refiere a un cáncer que se caracteriza por una reducción o ausencia de una vía funcional de reparación de HR. La deficiencia de HR puede surgir de la ausencia de uno o más de los genes asociados a HR o de la presencia de una o más de las mutaciones en uno o más de los genes asociados a HR. Ejemplos de genes asociados a HR incluyen BRCA1, BRCA2, RAD54, RAD51B, Ct1P (proteína similar al transportador de colina), PALB2 (socio y localizador de BRCA2), XRCC2 (reparación de rayos X que complementa la reparación defectuosa en células de hámster chino 2), RECQL4 (similar a la proteína RecQ 4), BLM (síndrome de Bloom, RecQ similar a la helicasa), WRN (síndrome de Werner, uno o más de los genes asociados a HR), Nbs 1 (Nibrin) y genes que codifican proteínas de anemia de Fanconi (FA) o genes similares a FA, p. ej., FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (RALB2), FANCP (SLX4), FANCS (BRCA1), RAD51C y XPF.

El término "sobreexpresión de Polθ" se refiere al aumento de expresión o actividad de

Polθ en una célula enferma, p. ej., una célula cancerosa, en relación con la expresión o actividad de Polθ en una célula normal (p. ej., célula no enferma del mismo tipo). La cantidad de Polθ puede ser al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces o más en relación con la expresión de Polθ en una célula normal. Ejemplos de cánceres de Polθ incluyen, a mero título enunciativo, a cánceres de mama, de ovario, de cuello uterino, de pulmón, colorrectal, gástrico, de vejiga y de próstata.

Compuestos:

En algunos aspectos, en el presente documento se indican los compuestos de Fórmula (I)



(I)

donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

los subíndices m y n son cada uno independientemente 0 o 1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en una alquilo C_{1-6}, halo, una haloalquilo C_{1-6}, $–X^1–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, $–X^1–$ciano, $–NO_2$, $–C(O)OR^a$, $–NR^aC(O)R^b$, $–X^1–C(O)NR^aR^b$, $–X^1–OH$, un cicloalquilo C_{3-6}, $–X^1–O–$cicloalquilo C_{3-6}, un hidroxialquinilo C_{1-6}, $–X^1–NR^aR^b$, $–X^1–S(O)_2R^a$,$–X^1–S(O)_2NR^aR^b$, $X^1–X^{1a}–OR^a$ y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

R^2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6} y

$–X^1–$ciano, donde

cada X^1 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4};

X^{1a} es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y

R^a y R^b se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridin-2-ona y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde Ar^1 está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6},

$–X^2–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquiloxi C_{3-6}, $–C(O)R^c$,

$–C(O)_2R^c$, $–NR^cC(O)R^d$, $–O–$alquilen $C_{1-4}–O–$alquilo C_{1-4}, $–X^2$-$C(O)NR^cR^d$, $–X^2$-$S(O)_2NR^cR^d$, $–X^2–NR^cR^d$, $–C(O)NR^cR^d$, $–X^2–$ciano, $–O$-$X^2–$ciano, $–X^2–S(O)R^c$, $–X^2–S(O)_2R^c$, $–X^2–N(R^d)S(O)_2R^c$, $–P(O)R^cR^d$, -Y y $–X^2–OH$, o

dos grupos R^{1a} en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y que está sustituido con 0 a 4 grupos que se seleccionan de manera independiente entre oxo, halo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

donde

cada Y se selecciona de manera independiente entre fenilo, bencilo, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

cada X^2 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4}, y

cada R^c y R^d se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-5} y un haloalquilo C_{1-6}, y

R^3 es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en

(i) un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquilo C_{6-11} en puente y un espirocicloalquilo C_{6-12};

(ii) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iii) un heterociclilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iv) un heterociclilo en puente de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(v) un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(vi) hidrógeno;

(vii) un alquilo C_{1-6} o un alquinilo C_{2-6},

donde

cada miembro de R^3, de (I) a (V), está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{3a}, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, $–X^3–OH$, $–NR^eR^f$, $-ONO_2$, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O, y S, $–NR^eC(O)R^f$, $–X^3–NR^eR^f$,$–X^3–$ciano y oxo, y

el miembro de R^3 (VII) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{3b} que se seleccionan del grupo que consiste en halo, un haloalquilo C_{1-3}, un haloalcoxi C_{1-6}, –O–alquilo C_{1-6}, ciano, –OH, $–NR^eR^f$,

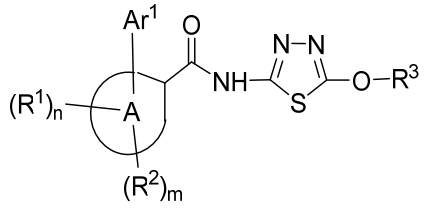
$–CONR^eR^f$ y oxo, donde

cada X^3 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

cada R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-6}, un haloalquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6} y un alquilen C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, en el presente documento se indican los compuestos de Fórmula (I):



(I)

donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

los subíndices m y n son cada uno independientemente 0 o 1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –X^1–O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, –X^1–ciano, –NO_2, –C(O)OR^a, –NR^aC(O)R^b, –X^1–C(O)N$R^a R^b$, –X^1–OH, un cicloalquilo C_{3-6}, –X^1–O–cicloalquilo C_{3-6}, un hidroxialquinilo C_{1-6}, –X^1–N$R^a R^b$, –X^1–S(O)$_2R^a$,–X^1–S(O)$_2$N$R^a R^b$, X^1–X^{1a}–OR^a, y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

R^2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6} y

–X^1–ciano, donde

cada X^1 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4};

X^{1a} es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y

R^a y R^b se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridin-2-ona y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde Ar^1 está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6},

$–X^2–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquiloxi C_{3-6}, $–C(O)R^c$,

$–C(O)_2R^c$, $–NR^cC(O)R^d$, –O–alquilen C_{1-4}–O–alquilo C_{1-4}, $–X^2$-$C(O)NR^cR^d$, $–X^2$-$S(O)_2NR^cR^d$, $–X^2–NR^cR^d$, $–C(O)NR^cR^d$, $–X^2–$ciano, –O-$X^2–$ciano, $–X^2–S(O)R^c$, $–X^2–S(O)_2R^c$, $–X^2–N(R^d)S(O)_2R^c$, $–P(O)R^cR^d$, -Y y $–X^2–OH$, o

dos grupos R^{1a} en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y que está sustituido con 0 a 4 grupos que se seleccionan de manera independiente entre oxo, halo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

donde

cada Y se selecciona de manera independiente entre fenilo, bencilo, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

cada X^2 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4}, y

cada R^c y R^d se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-5} y un haloalquilo C_{1-6}, y

R^3 es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en

(i) un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquilo C_{6-11} en puente y un espirocicloalquilo C_{6-12};

(ii) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iii) un heterociclilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iv) un heterociclilo en puente de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(v) un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(vi) hidrógeno;

(vii) un alquilo C_{1-6} o un alquinilo C_{2-6},

donde

cada miembro de R^3, de (I) a (V), está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{3a}, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, $–X^3–OH$, $–NR^eR^f$, $-ONO_2$, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O, y S, $–NR^eC(O)R^f$, $–X^3–NR^eR^f$,$–X^3–$ciano y oxo, y

el miembro de R^3 (VII) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{3b} que se seleccionan del grupo que consiste en halo, un haloalquilo C_{1-3}, un haloalcoxi C_{1-6}, –O–alquilo C_{1-6}, ciano, $–OH$, $–NR^eR^f$,

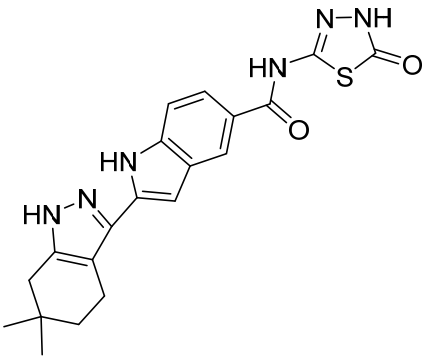
$–CONR^eR^f$ y oxo, donde

cada X^3 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

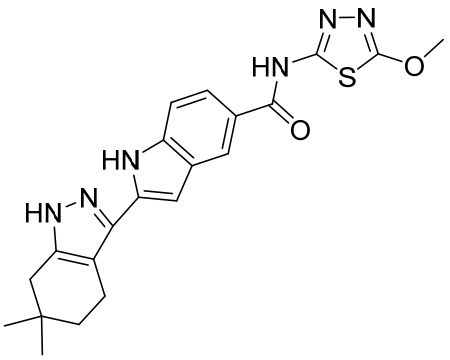
cada R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-6}, un haloalquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6} y un alquilen C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

siempre que el compuesto de la Fórmula (I) sea distinto de

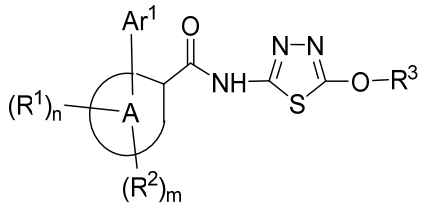


o



.

En algunos aspectos, en el presente documento se indican los compuestos de Fórmula (I)



(I)

donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

los subíndices m y n son cada uno independientemente 0 o 1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en una alquilo C_{1-6}, halo, una haloalquilo C_{1-6}, $–X^1–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, $–X^1–$ciano, $–NO_2$, $–C(O)OR^a$, $–NR^aC(O)R^b$, $–X^1–C(O)NR^aR^b$, $–X^1–OH$, un cicloalquilo C_{3-6}, $–X^1–O–$cicloalquilo C_{3-6}, un hidroxialquinilo C_{1-6}, $–X^1–NR^aR^b$, $–X^1–S(O)_2R^a$, $–X^1–S(O)_2NR^aR^b$, $X^1–X^{1a}–OR^a$ y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

R^2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6} y

$–X^1–$ciano, donde

cada X^1 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4};

X^{1a} es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y

R^a y R^b se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridin-2-ona y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde Ar^1 está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6},

$–X^2–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquiloxi C_{3-6}, $–C(O)R^c$,

$–C(O)_2R^c$, $–NR^cC(O)R^d$, $–O–$alquilen $C_{1-4}–O–$alquilo C_{1-4}, $–X^2$-$C(O)NR^cR^d$, $–X^2$-$S(O)_2NR^cR^d$, $–X^2–NR^cR^d$, $–C(O)NR^cR^d$, $–X^2–$ciano, $–O$-$X^2–$ciano, $–X^2–S(O)R^c$, $–X^2–S(O)_2R^c$, $–X^2–N(R^d)S(O)_2R^c$, $–P(O)R^cR^d$, -Y y $–X^2–OH$, o

dos grupos R^{1a} en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y que está sustituido con 0 a 4 grupos que se seleccionan de manera independiente entre oxo, halo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

donde

cada Y se selecciona de manera independiente entre fenilo, bencilo, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4};

cada X^2 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4}, y

cada R^c y R^d se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en

hidrógeno, un alquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-5} y un haloalquilo C_{1-6}, y

R^3 es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en

(i) un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquilo C_{6-11} en puente y un espirocicloalquilo C_{6-12};

(ii) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iii) un heterociclilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iv) un heterociclilo en puente de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(v) un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(vi) hidrógeno;

(vii) un alquilo C_{1-6} o un alquinilo C_{2-6},

donde

cada miembro de R^3, de (I) a (V), está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{3a}, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, $–X^3–OH$, $–NR^eR^f$, $-ONO_2$, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O, y S, $–NR^eC(O)R^f$, $–X^3–NR^eR^f$,$–X^3–$ciano y oxo, y

el miembro de R^3 (VII) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{3b} que se seleccionan del grupo que consiste en halo, un haloalquilo C_{1-3}, un haloalcoxi C_{1-6}, –O–alquilo C_{1-6}, ciano, $–OH$, $–NR^eR^f$,

$–CONR^eR^f$ y oxo, donde

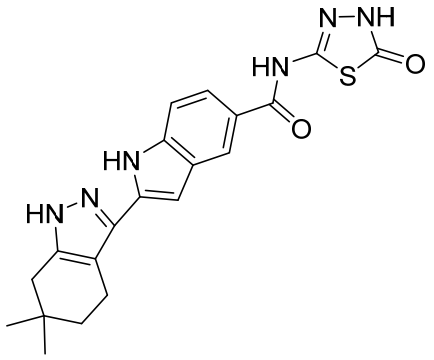
cada X^3 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

cada R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H, un

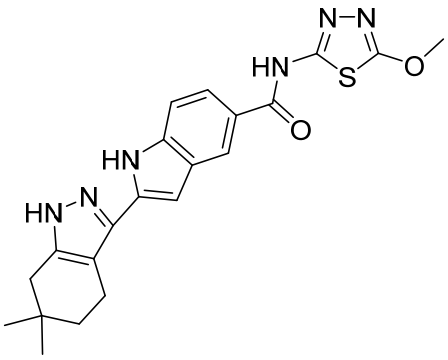
alquilo C_{1-6}, un haloalquilo C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6} y un alquilen C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I son distintos de

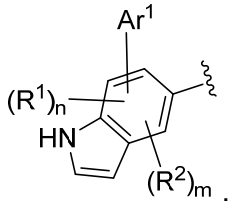


N-(4,5-dihidro-5-oxo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-1*H*-indazol-3-il)-1*H*-indol-5-carboxamida (N.º CAS 1309787-94-7) o



N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-1H-indazol-3-il)-1H-indol-5-carboxamida (N.º CAS 1309795-15-0).

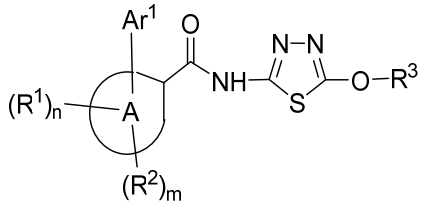
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I son distintos de aquellos en donde el anillo A es



En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I son distintos de aquellos en

donde el anillo A es indol.

En algunos aspectos, en el presente documento se indican los compuestos de Fórmula (I)



(I)

donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

los subíndices m y n son cada uno independientemente 0 o 1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –X^1–O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, –X^1–ciano, –C(O)OR^a, –NR^aC(O)R^b, –X^1–C(O)N$R^a R^b$, –X^1–OH, un cicloalquilo C_{3-6}, –X^1–O–cicloalquilo C_{3-6}, un hidroxialquinilo C_{1-6}, –X^1–N$R^a R^b$, –X^1–S(O)$_2R^a$,–X^1–S(O)$_2$N$R^a R^b$ y X^1–X^{1a}–OR^a;

R^2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6} y

–X^1–ciano, donde

cada X^1 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4};

X^{1a} es un heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, y

R^a y R^b se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10

miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde Ar^1 está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, $–X^2–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquiloxi C_{3-6}, $–C(O)R^c$, $–NR^cC(O)R^d$, $–NR^cR^d$,

$–X^2–NR^cR^d$, $–C(O)NR^cR^d$, $–X^2–$ciano, $–X^2–S(O)R^c$ y $–X^2–OH$ o

dos grupos R^{1a} en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde

cada X^2 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4}, y

cada R^c y R^d se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

R^3 es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en

(i) un cicloalquilo C_{3-6} y un espirocicloalquilo C_{6-12};

(ii) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iii) un heterociclilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iv) un heterociclilo en puente de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(v) un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(vi) hidrógeno;

(vii) un alquilo C_{1-6} o un alquinilo C_{2-6},

donde

cada miembro de R^3, de (I) a (V), está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{3a}, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, $–X^3–$OH, $–NR^eR^f$,

$–NR^eC(O)R^f$, $–X^3–NR^eR^f$,$–X^3–$ciano y oxo, y

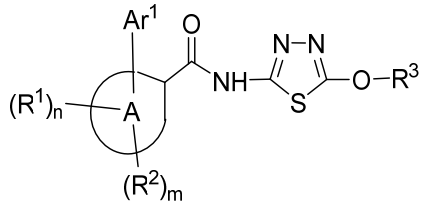
el miembro de R^3 (VII) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{3b} que se seleccionan del grupo que consiste en halo, un haloalcoxi C_{1-6}, $–O–$alquilo C_{1-6}, ciano, $–OH$, $–NR^eR^f$ y oxo, donde

cada X^3 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

cada R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H y un alquilo C_{1-6};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, en el presente documento se indican los compuestos de Fórmula (I)



(I)

donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

los subíndices m y n son cada uno independientemente 0 o 1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, $–X^1–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, $–X^1–$ciano, $–C(O)OR^a$, $–NR^aC(O)R^b$, $–X^1–C(O)NR^aR^b$, $–X^1–OH$, un cicloalquilo

C_{3-6}, un hidroxialquinilo C_{1-6}, $–X^1–NR^aR^b$, $–X^1–S(O)_2R^a$ y

$–X^1–S(O)_2NR^aR^b$;

R^2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6} y $–X^1–$ciano, donde

cada X^1 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

R^a y R^b se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S, donde Ar^1 está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, $–X^2–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi

C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, un cicloalquiloxi C_{3-6}, $–C(O)R^c$, $–NR^cC(O)R^d$, $–NR^cR^d$,

$–X^2–NR^cR^d$, $–C(O)NR^cR^d$, $–X^2–$ciano y $–X^2–OH$, donde

cada X^2 se selecciona de manera independiente entre un enlace y un alquileno C_{1-4}, y

cada R^c y R^d se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} y un haloalquilo C_{1-6}, y

R^3 es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en

(i) un cicloalquilo C_{3-6} y un espirocicloalquilo C_{6-12};

(ii) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iii) un heterociclilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(iv) un heterociclilo en puente de 6 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(v) un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S;

(vi) hidrógeno;

(vii) un alquilo C_{1-6} o un alquinilo C_{2-6},

donde

cada miembro de R^3, de (I) a (V), está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{3a}, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, $–X^3–$OH, $–NR^eR^f$, $–NR^eC(O)R^f$, $–X^3–NR^eR^f$,$–X^3–$ciano y oxo, y

el miembro de R^3 (VII) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{3b} que se seleccionan del grupo que consiste en halo, un haloalcoxi C_{1-6}, $–O–$alquilo C_{1-6}, ciano, –OH, $–NR^eR^f$ y oxo, donde

cada X^3 se selecciona independientemente de un enlace y alquileno C_{1-4}, y

cada R^e y R^f se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en H y un alquilo C_{1-6};

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es fenilo, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, 1,6-naftiridinilo, o 1,7-naftiridinilo.

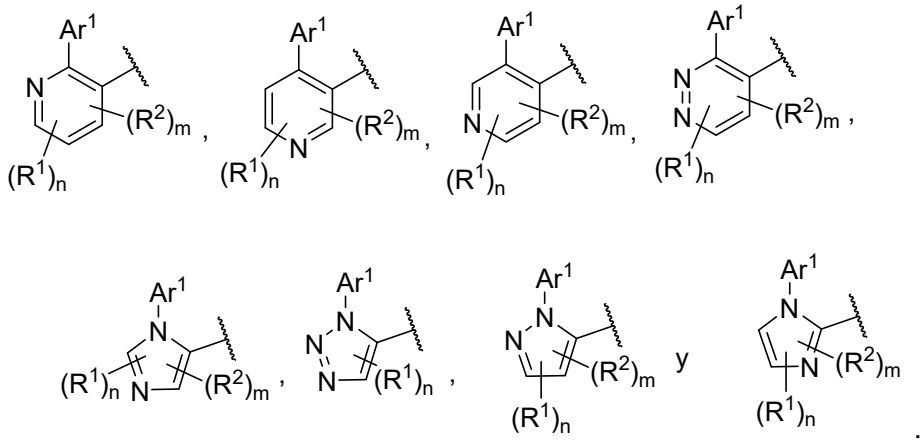
En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de nueve o diez miembros. En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de nueve miembros. En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de diez miembros.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es imidazo[1,2-a]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, 1,6-naftiridinilo, o 1,7-naftiridinilo.

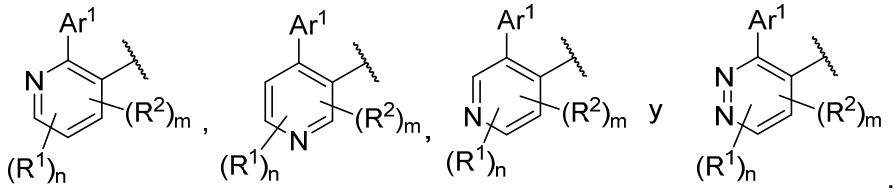
En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de cinco o seis miembros. En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de cinco miembros. En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es un anillo heteroarílico de seis miembros.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo.

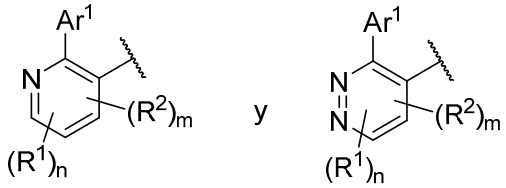
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1, R^1 y R^2 en la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en lo siguiente:



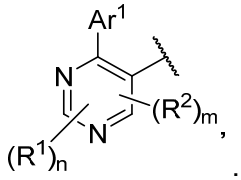
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1, R^1 y R^2 en la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en lo siguiente:



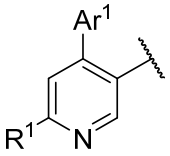
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1, R^1 y R^2 en la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en lo siguiente:



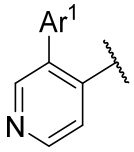
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1, R^1 y R^2 en la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en lo siguiente:



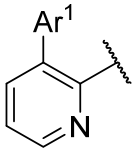
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 y R^1 en la Fórmula (I) es:



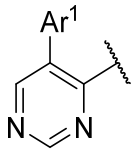
En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 en la Fórmula (I) es:



En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 en la Fórmula (I) es:

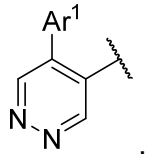


En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 en la Fórmula (I) es:



En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 en la Fórmula (I) es:

En algunas modalidades, el anillo A junto con Ar^1 en la Fórmula (I) es:



En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) no es pirimidina.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,2,3-triazol, pirazolilo, isoxazolilo e imidazo[1,5-a]piridinilo.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo e imidazo[1,2-a]piridinilo.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es fenilo.

En algunas modalidades, el anillo A en la Fórmula (I) es piridinilo.

En algunas modalidades, Ar^1 está unido al anillo A en posición orto en relación con el sustituyente amídico.

En algunas modalidades, cuando el anillo A es piridilo, el átomo de N del piridilo se oxida para formar el N-óxido.

En algunas modalidades, n en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es 1. En algunas modalidades, n en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es 0.

En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 es un heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 es un heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 es un heterocicloalquilo de 4 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo que

se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta n es 1 y R^1 es azetidinilo.

En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, $–X^1–O–$alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^1–$ciano, $–X^1–$OH, un cicloalquilo C_{3-6} y $–X^1–NR^aR^b$. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, $–X^1–$ciano y un haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en $–X^1–O–$alquiloC_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, $–X^1–$OH y $–X^1–NR^aR^b$. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en $–X^1–O–$cicloalquilo C_{3-6} y $X^1–X^{1a}–OR^a$. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, $–X^1–$ciano, un haloalquilo C_{1-6}, $–X^1–O–$cicloalquilo C_{3-6} y $X^1–X^{1a}–OR^a$. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6}, halo, $–X^1–$ciano, un haloalquilo C_{1-6} y $–X^1–O–$cicloalquilo C_{3-6}.

En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} y $–X^1–$OH.

En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo e hidroximetilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 se selecciona del grupo que consiste en etilo e hidroxietilo.

En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 es metilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 es etilo o propilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 es O-ciclopropilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 es O-ciclopropilo. En algunas modalidades, n es 1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta y R^1 es $-CH_2$-O-ciclopropilo.

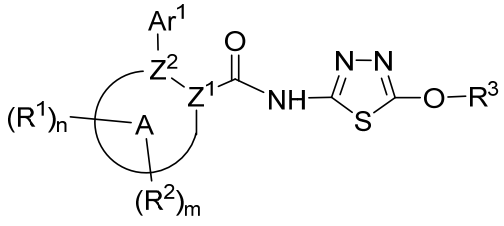
En algunas modalidades, m es 1 en la Fórmula (I) y R^2 es un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6} y un haloalcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, m es 1 en la Fórmula (I) y R^2 es un alquilo C_{1-6}, halo y un haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, m en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es 0. En algunas modalidades, m en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es 1.

En algunas modalidades, cada X^1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un enlace. En algunas modalidades, cada X^1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-4}. En algunas modalidades, cada X^1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-2}. En algunas modalidades, cada X^1 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es metileno.

En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^a es hidrógeno y cada R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquilo C_{1-4} o un haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquilo C_{1-2}. En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es metilo. En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^a y R^b en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un haloalquilo C_{1-4}.

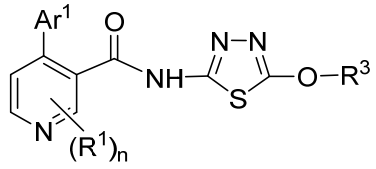
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Iaa):



(Iaa),

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde Z^1 y Z^2 son vértices del anillo A unidos mediante un enlace simple o doble, y cada Z^1 y Z^2 son átomos de carbono.

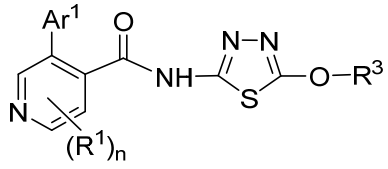
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

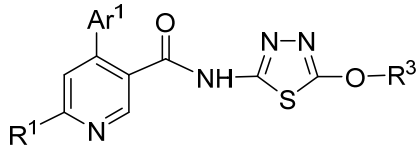
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib):



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ic):



(Ic),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, benzopirazolilo, benzimidazolilo, imidazolilo, piridazilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, benzo[d]tiazol, indazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazinilo y tetrazolo[1,5-a]piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

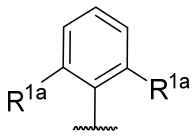
En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, benzopirazolilo, benzimidazolilo, imidazolilo y piridazilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) se selecciona del grupo que consiste en 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, benzo[d]tiazol, benzo[c]isotiazolilo, indazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo y

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es un fenilo sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es



.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es un piridinilo sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es un naftilo sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es piridin-2-ona sustituida con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

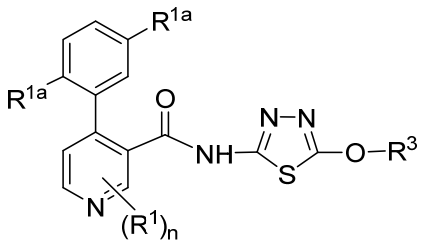
En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es un naftilo sustituido con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) es piridin-2-ona sustituida con 0 a 4 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) está sustituido con 0 a 3 [sustituyentes] R^{1a}.

En algunas modalidades, Ar^1 en las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) está sustituido con 0 a 2 [sustituyentes] R^{1a}.

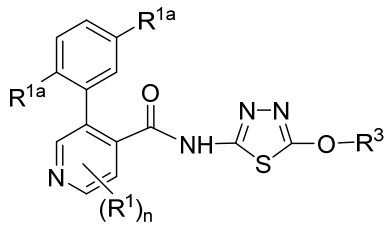
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia1):



(Ia1),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

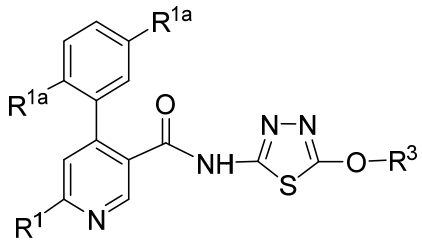
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib1):



(Ib1),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

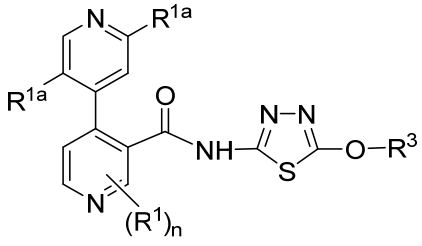
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ic1):



(Ic1),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

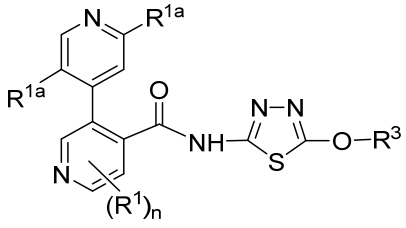
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia2):



(Ia2),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

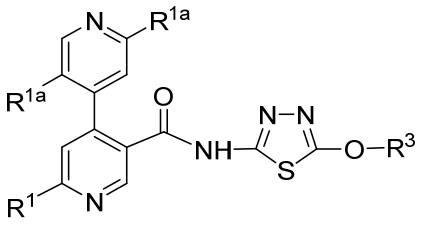
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib2):



(Ib2),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ic2):



(Ic2),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –X^2–O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, –NR^aR^b, –X^2–ciano y –X^2–OH. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –X^2–O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, –NR^aR^b, –X^2–ciano –X^2–OH y –X^2–S(O)R^c.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, –NR^aR^b y –X^2–OH. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, un haloalquilo C_{1-6}, –X^2–O–alquilo C_{1-6}, un haloalcoxi C_{1-6}, un cicloalquilo C_{3-6}, –NR^aR^b, –X^2–ciano –X^2–OH y –S(O)R^c.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, –NH_2, hidroximetilo y 1-hidroxietilo. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, –NH_2, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y -S(=O)CH_3. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, y difluorometoxi. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre etilo, fluoro, cloro, difluorometilo y etoxi. En

algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi y difluorometoxi. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre metilo, etilo, fluoro, cloro, ciclopropilo, _NH_2, hidroximetilo y 1-hidroxietilo.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre un alquilo C_{1-6}, halo, –O–alquilo C_{1-6}, –$C(O)_2R^c$, un alcoxi C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, –X^2-$C(O)NR^cR^d$, –X^2-$S(O)_2NR^cR^d$, –O-X^2–ciano, –X^2–$S(O)_2R^c$ y –X^2–$N(R^d)S(O)_2R^c$. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta se selecciona de manera independiente entre –$C(O)_2R^c$, un alcoxi -C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, –X^2-$C(O)NR^cR^d$, –X^2-$S(O)_2NR^cR^d$, –O-X^2–ciano, –X^2–$S(O)_2R^c$ y –X^2–$N(R^d)S(O)_2R^c$.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y se selecciona de manera independiente entre fenilo, bencilo, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y es fenilo o bencilo, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde cada heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera

independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde cada heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^{1a} en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, donde al menos un R^{1a} es Y e Y es un heteroarilo de 5 miembros, donde cada heteroarilo tiene 1 o 2 miembros en el anillo que se seleccionan de manera independiente entre O, N y S, y cada Y está sustituido con 0, 1 o 2 grupos que se seleccionan de manera independiente entre halo, oxo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 o 6 miembros es pirazolilo.

En algunas modalidades, dos grupos R^{1a}, en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, dos grupos R^{1a}, en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta, en vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos como vértices del anillo que se seleccionan de manera independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo heterocicloalquílico tiene 1 o 2 dobles enlaces entre los miembros del anillo. En algunas modalidades, el anillo heterocicloalquílico está sustituido con 0 a 4 grupos que se seleccionan de manera independiente entre oxo, halo, un alquilo C_{1-4}, un alcoxi C_{1-4} y un haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, dos grupos R^{1a}, en Fórmula (I) y submodalidades de estos, sobre vértices de anillo adyacentes se combinan para formar un cicloalquilo de a 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo de cicloalquilo tiene 1 o 2 enlaces dobles entre los miembros del anillo. En algunas modalidades, el anillo de cicloalquilo está sustituido con 0 a 4 grupos independientemente seleccionados de oxo, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^{1a} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo,

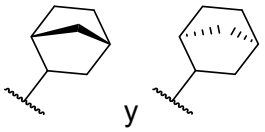
metoxi, etoxi, difluorometoxi y ciclopropilo.

En algunas modalidades, cada X^2 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un enlace. En algunas modalidades, cada X^2 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-4}. En algunas modalidades, cada X^2 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-4}. En algunas modalidades, cada X^2 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es metileno.

En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-5} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^c es hidrógeno y cada R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-2}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es metilo. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^c y R^d en Fórmula (I) y submodalidades de estos es haloalquilo C_{1-2}.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es espirocicliclo C_{6-12} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en espiro[3.3]heptano, espiro[4.4]nonano, espiro[3.4]octano.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es cicloalquilo puenteado C_{6-11}, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, el cicloalquilo C_{6-11} puenteado tiene la estructura


y ,

cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{3a}.

En algunas modalidades, R^3 es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de

1 a 4 heteroátomos como vértices del anillo independientemente seleccionados de N, O y S, y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es un heterocicloalquilo de 5 miembros sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es un heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en piperidinil, piperazinil, morfolinil, 2-oxopiperazinil, 2-tetrahidropiranil, 3,6-dihidro-2H-piranil, 2-oxo-1,2-dihidropiridinil, tiomorfolinil, y 1,1-dioxotiomorfolinil, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropirano, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotiopiranilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es tetrahidrotiopiranilo sustituido con 2 grupos oxo.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es un heterocicliclo bicíclico de 6 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en 6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo y 2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-ilo y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en 6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, (3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-ilo), [5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-ilo] y 2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-ilo y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es heterociclilo puenteado de 6 a 10 heteroátomos con 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S, y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en 2-azabiciclo[2.2.2]octano, quinuclidina, y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y las submodalidades de este es un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, y está sustituido con 0 a 4 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo

que consiste en 4-oxaspiro[2.4]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.5]-nonano, y 2,7-diazaspiro[4.4]nonano, y están sustituidos con 0 a 4 R^{3a}.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este está sustituido con 0 a 2 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este está sustituido con 1 R^{3a}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este está sustituido con 2 R^{3a}. En algunas modalidades, cada R^{3a} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, halo, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–OH$, $-ONO_2$, heterocicloalquilo con 4 a 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S y oxo. En algunas modalidades, cada R^{3a} en la Fórmula (I) y submodalidades de estos se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, halo, $–X^3–O–$alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $–X^3–OH$ y oxo. En algunas modalidades, cada R^{3a} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en alquilo $_{1-6}$, halo, $–X^3–OH$ y oxo. En algunas modalidades, cada R^{3a} en Fórmula (I) y submodalidades de este está seleccionado del grupo que consiste en metilo, –OH, y oxo. En algunas modalidades, al menos un R^{3a} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos como vértices de anillo independientemente seleccionados de N, O y S y oxo. En algunas modalidades, al menos un R^{3a} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiranilo y oxetanilo.

En algunas modalidades, cada R^3 está en Fórmula (I) y submodalidades de estos en hidrógeno.

En algunas modalidades, R^3 está en Fórmula (I) y submodalidades de este es alquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6}, y está sustituido con 0 a 4 R^{3b}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este se seleccionado del grupo que consiste en 2-propinilo, etilo, metilo 2,2,-dimetilpropilo, isobutilo, isopropilo y n-propilo y está sustituido con 0 a 4 R^{3b}.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es metilo y está sustituido con 0 a 3 R^{3b}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es metilo.

En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es alquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6} y está sustituido con 0 a 3 R^{3b}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y

submodalidades de este es alquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6} y está sustituido con 0 a 2 R^{3b}. En algunas modalidades, R^3 en Fórmula (I) y submodalidades de este es alquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6}, y está sustituido con 1 R^{3b}.

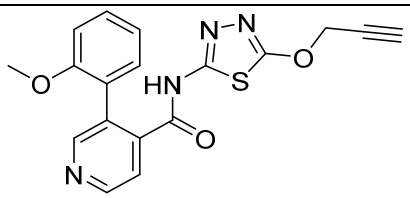
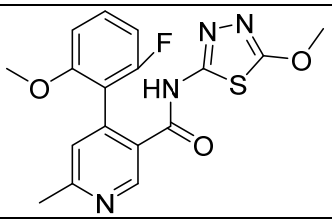
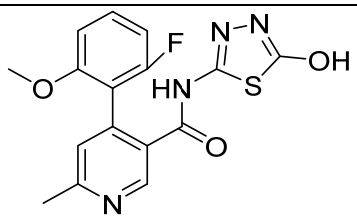
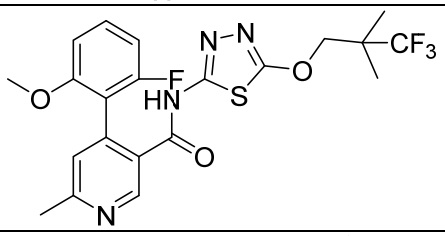
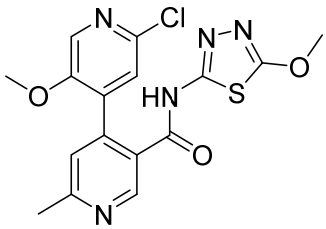
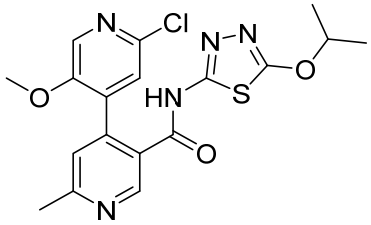
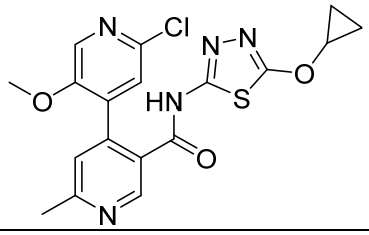
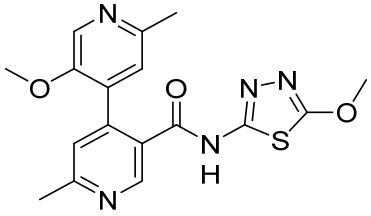
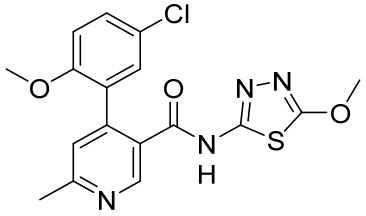
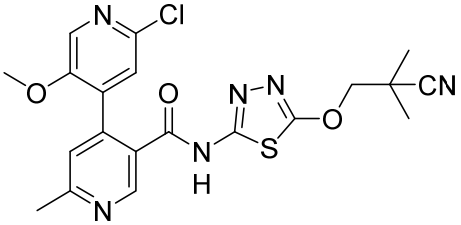
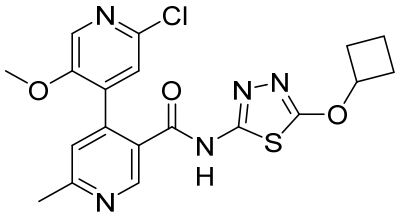
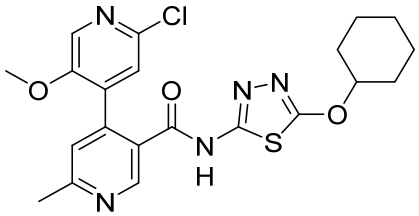
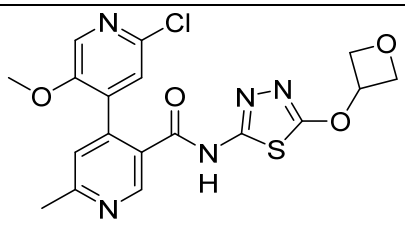
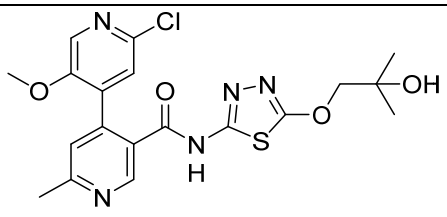
En algunas modalidades, cada R^{3b} en Fórmula (I) y submodalidades de estos se selecciona del grupo que consiste en halo, haloalquilo C_{1-3}, –O–alquilo C_{1-6}, ciano,–OH, y –$CONR^eR^f$**.** En algunas modalidades, cada R^{3b} en Fórmula (I) y submodalidades de estos está seleccionado del grupo que consiste en halo, –O–alquilo C_{1-6}, ciano, y –OH. En algunas modalidades, cada R^{3b} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metoxi, ciano y –OH. En algunas modalidades, cada R^{3b} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en –O–alquilo C_{1-6}, ciano y –OH. En algunas modalidades, cada R^{3b} en Fórmula (I) y submodalidades de este se selecciona del grupo que consiste en metoxi, ciano y –OH.

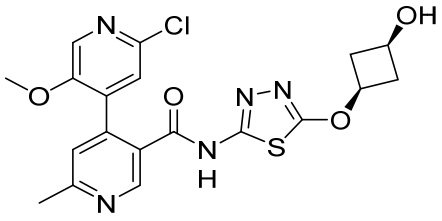
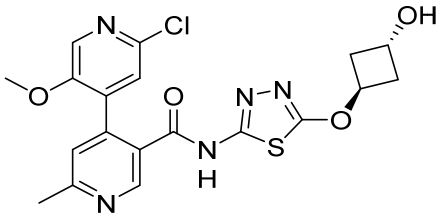
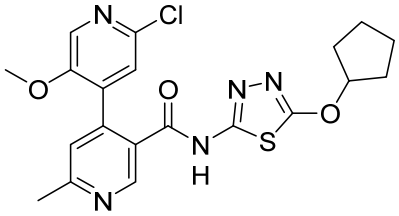
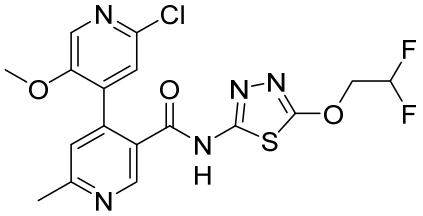
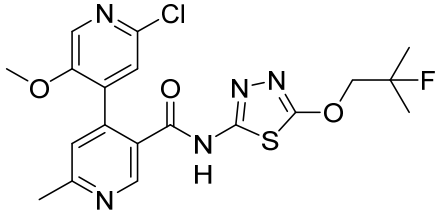
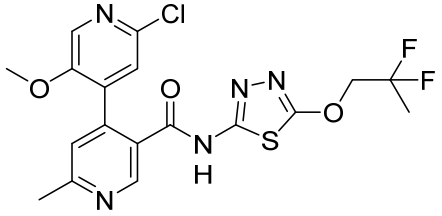
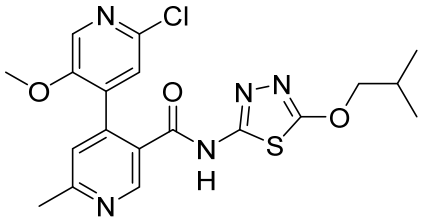
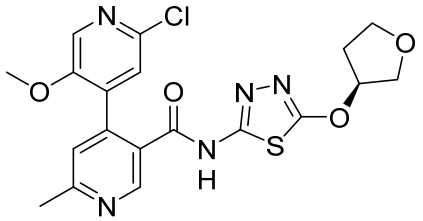
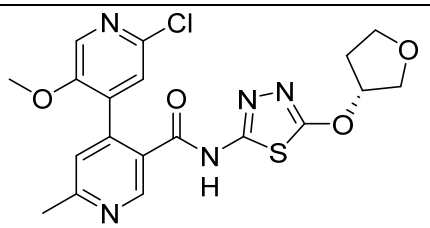
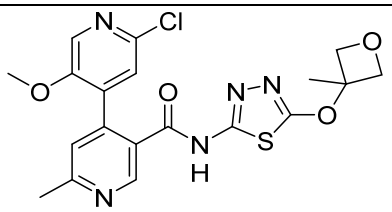
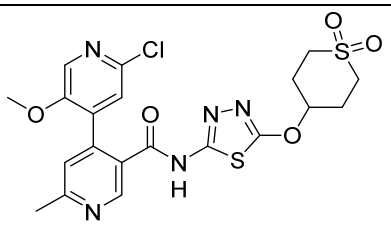
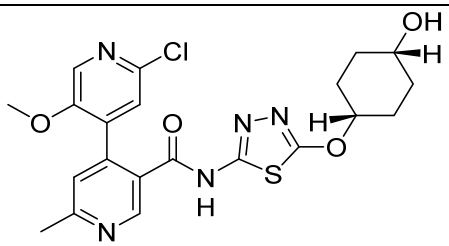
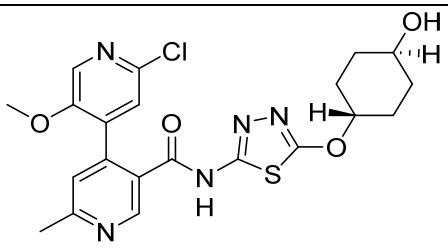
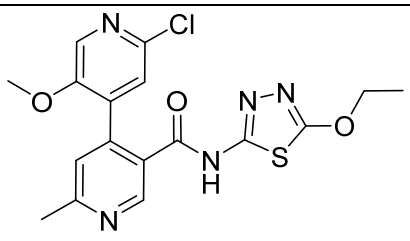
En algunas modalidades, cada X^3 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un enlace. En algunas modalidades, cada X^3 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-4}. En algunas modalidades, cada X^3 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es un alquileno C_{1-4}. En algunas modalidades, cada X^3 en la Fórmula (I) y en las modalidades secundarias de esta es metileno.

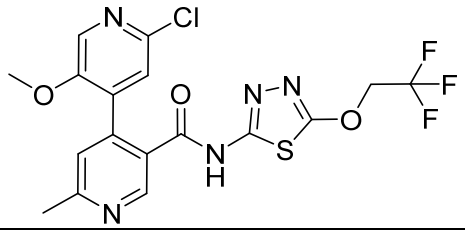
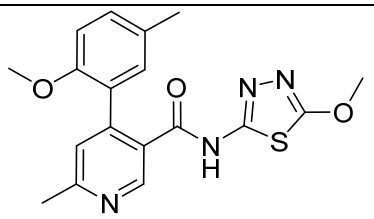
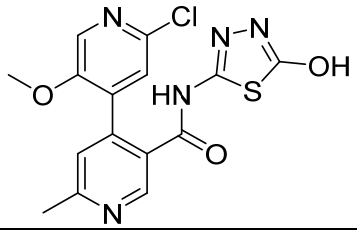
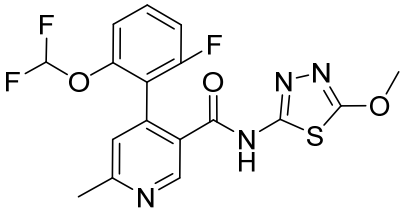
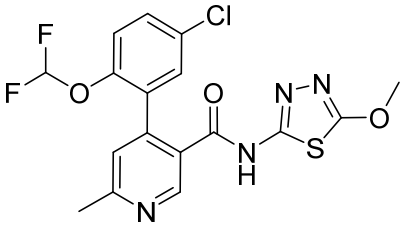
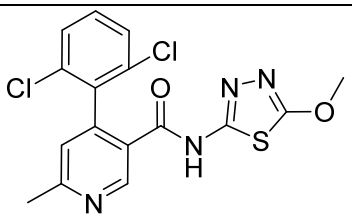
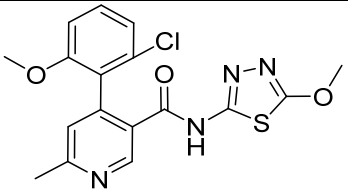
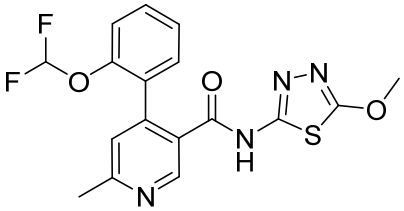
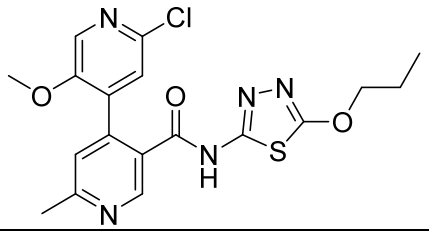
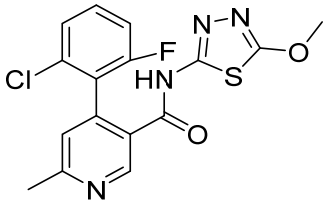
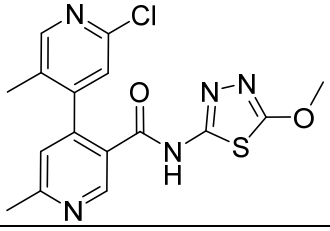
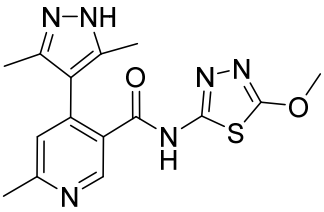
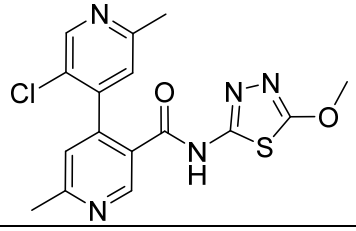
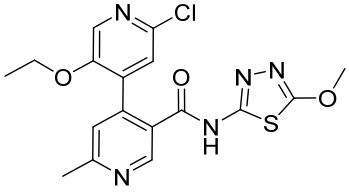
En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^e es hidrógeno y cada R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es alquilo C_{1-2}. En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es metilo. En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^e y R^f en Fórmula (I) y submodalidades de estos es haloalquilo C_{1-2}.

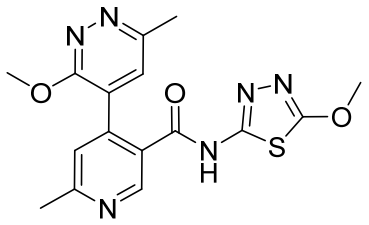
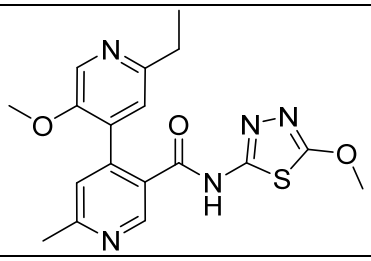
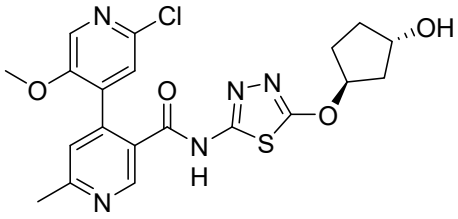
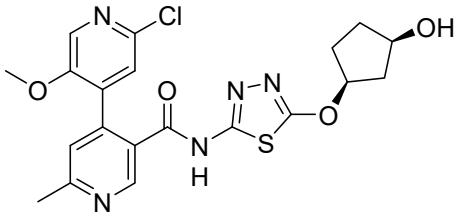
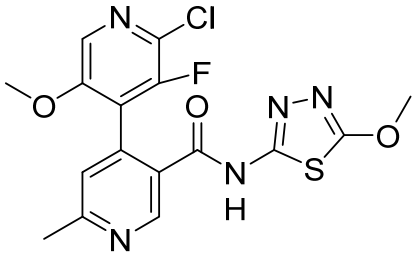
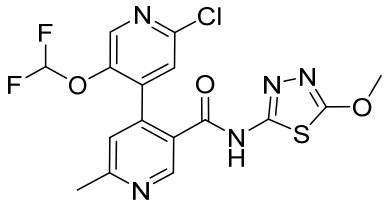
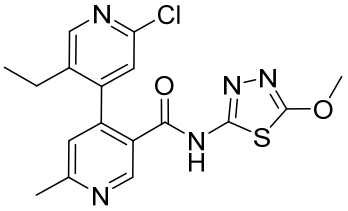
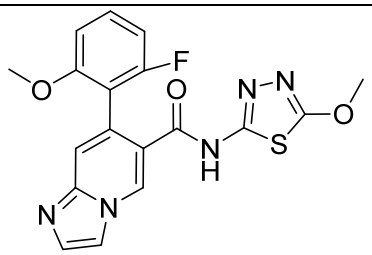
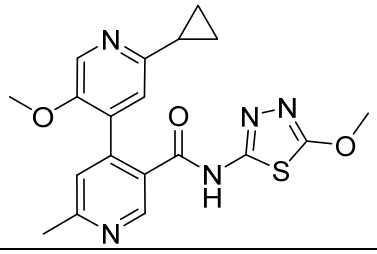
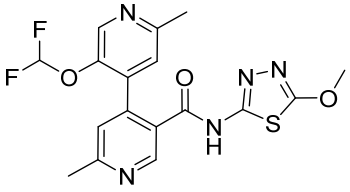
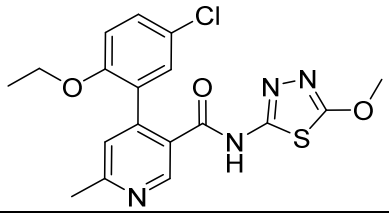
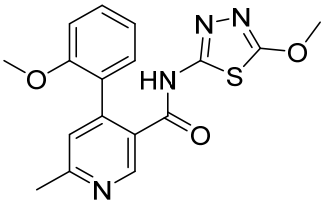
Los compuestos representativos de Fórmula (I) están enumerados en la Tabla 1 a continuación:

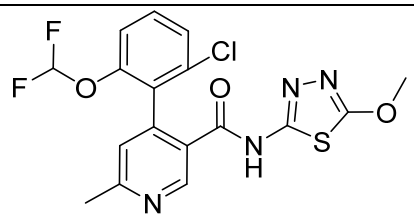
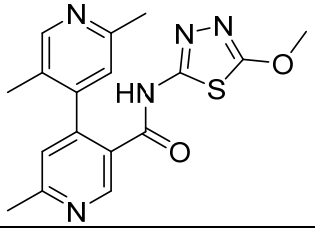
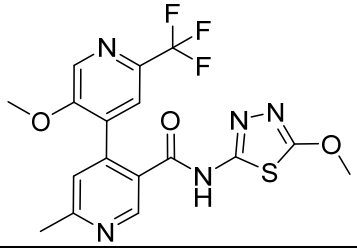
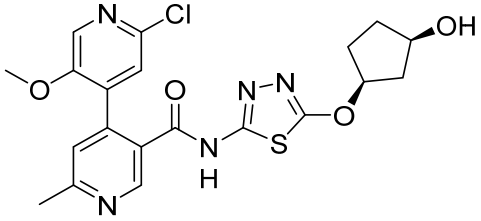
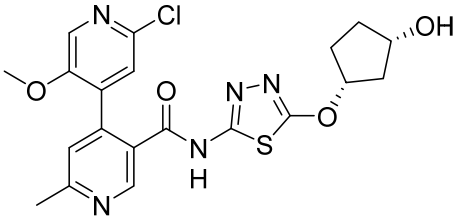
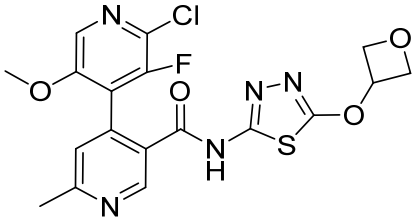
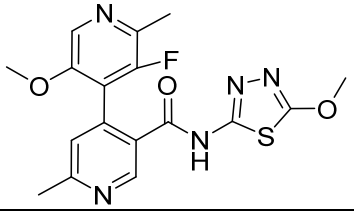
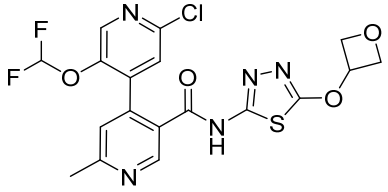
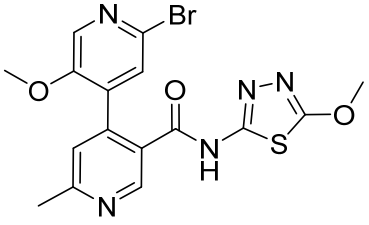
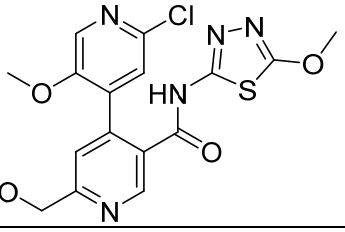
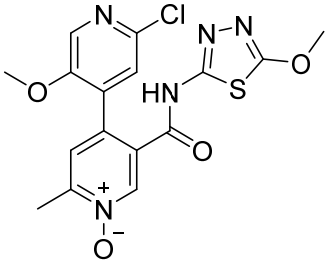
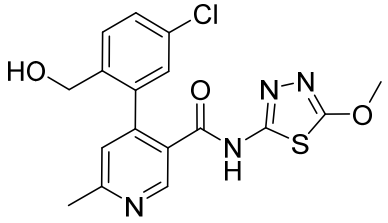
Tabla 1

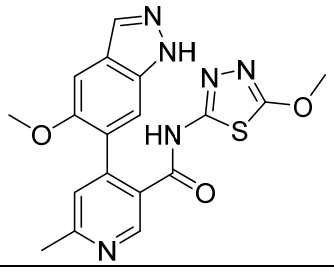
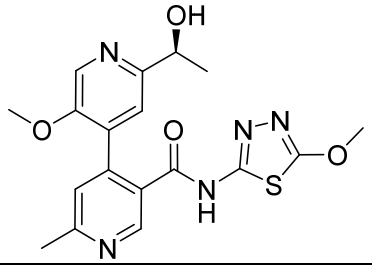
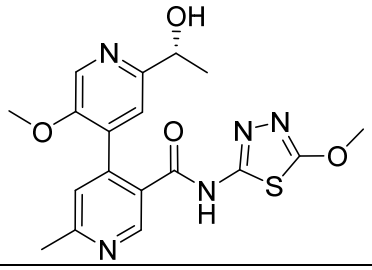
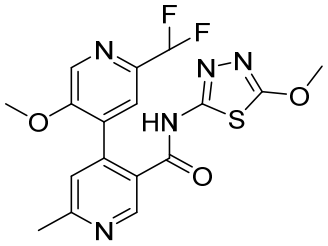
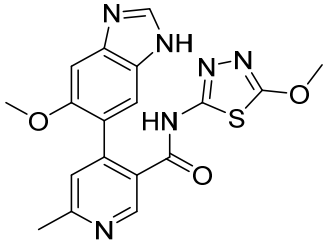
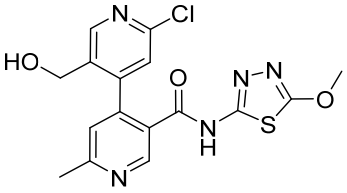
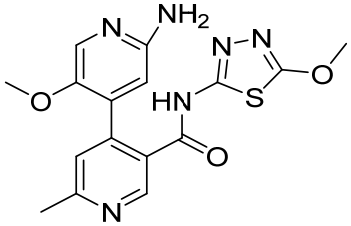
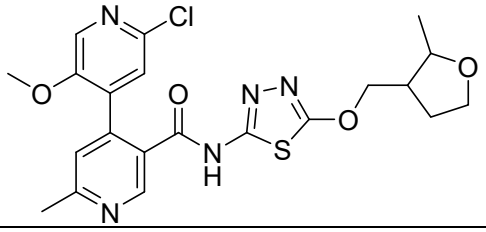
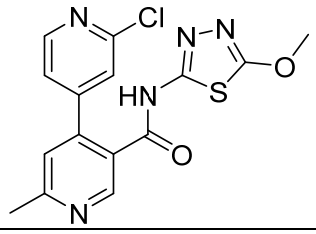
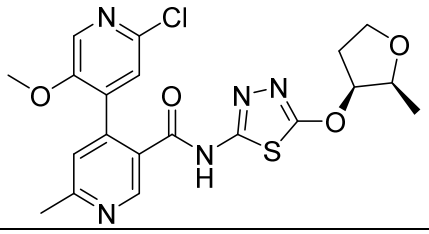
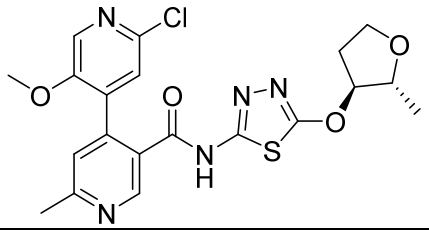
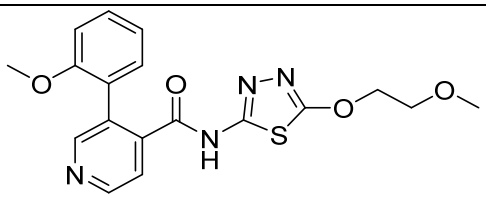
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

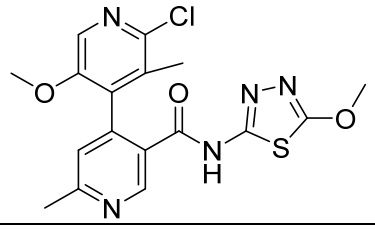
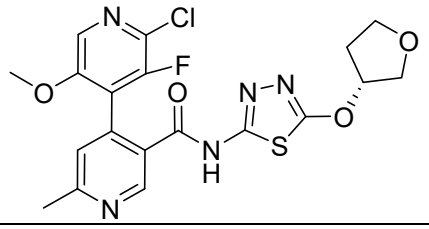
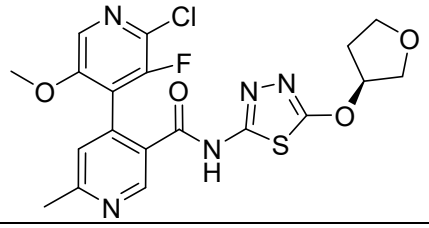
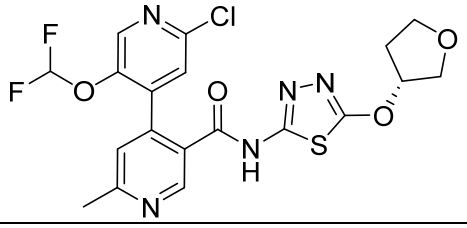
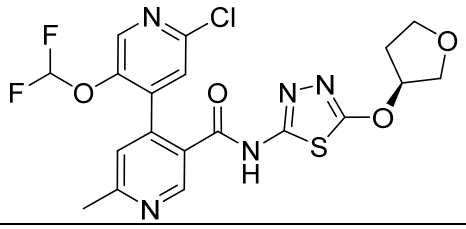
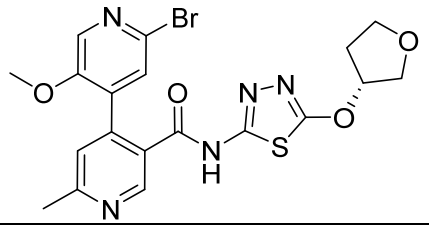
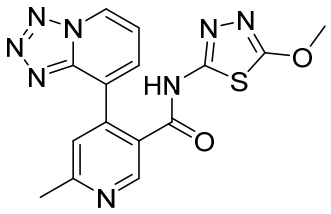
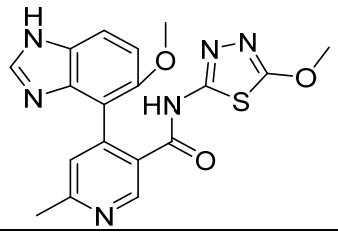
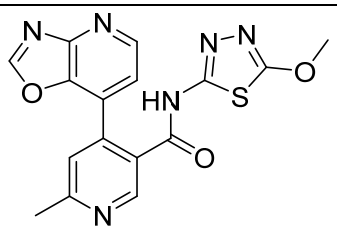
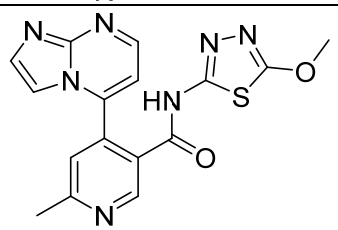
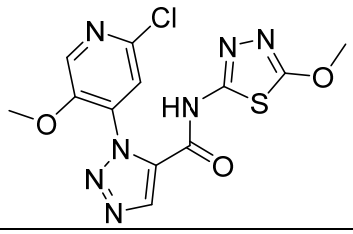
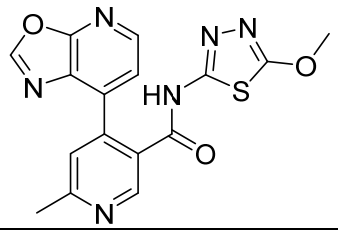
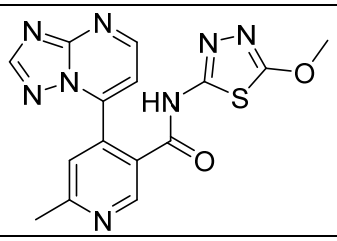
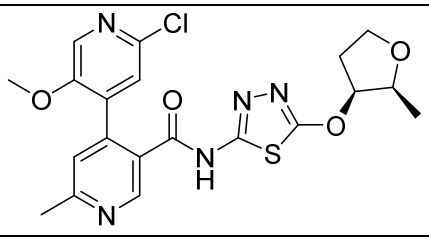
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

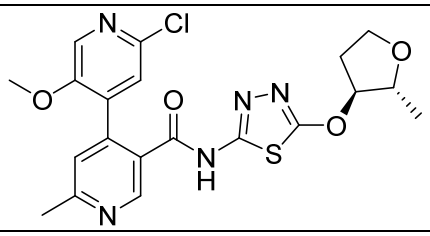
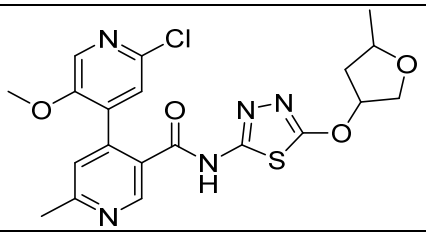
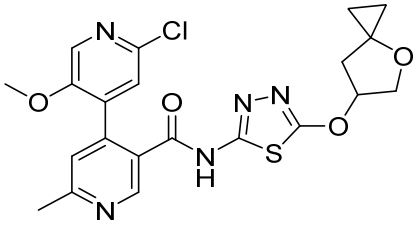
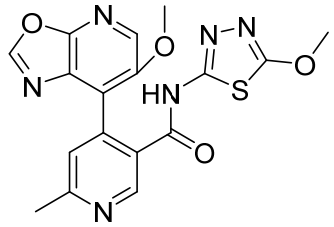
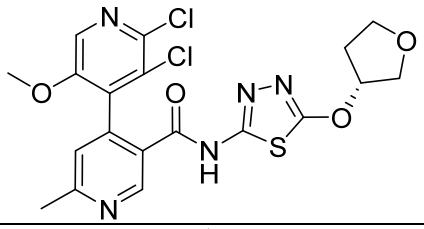
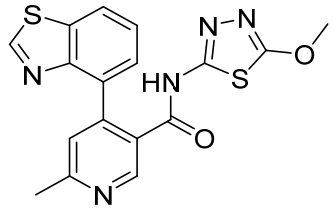
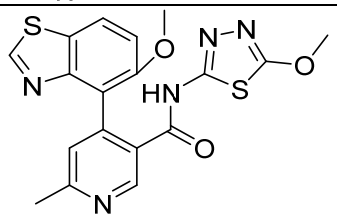
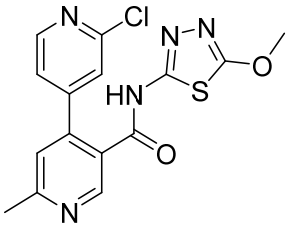
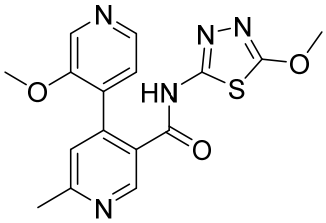
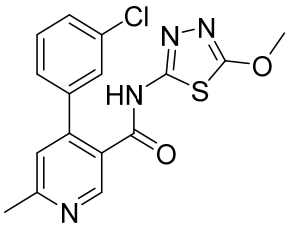
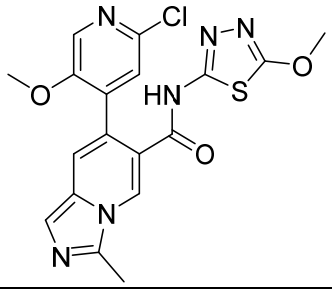
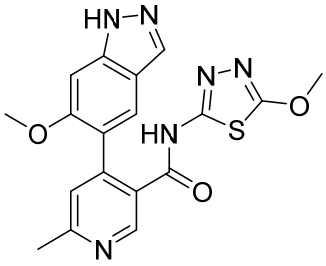
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

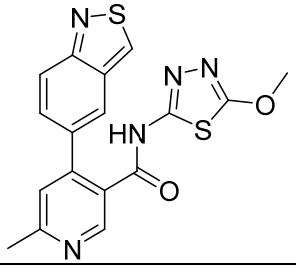
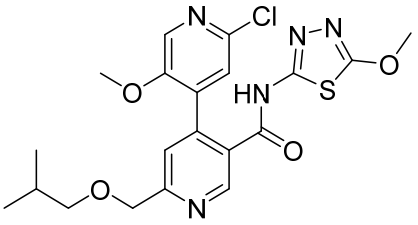
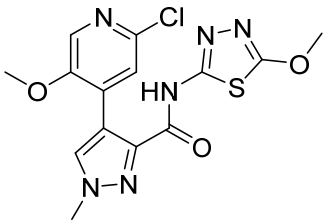
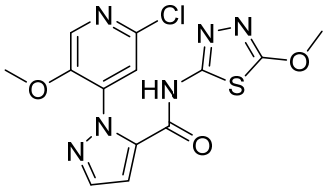
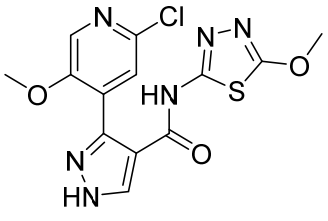
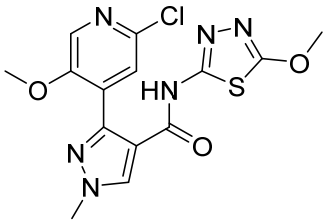
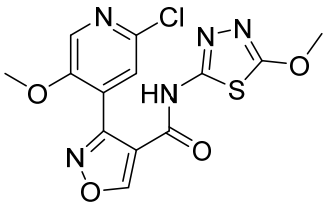
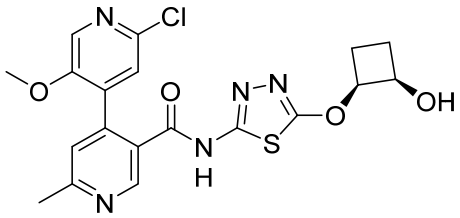
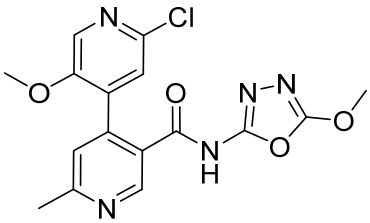
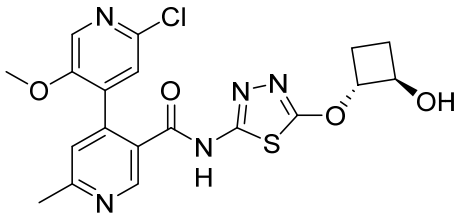
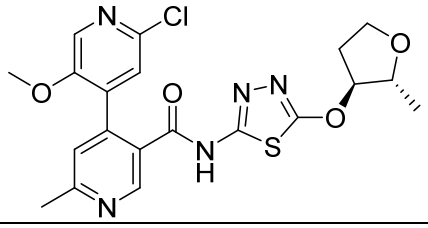
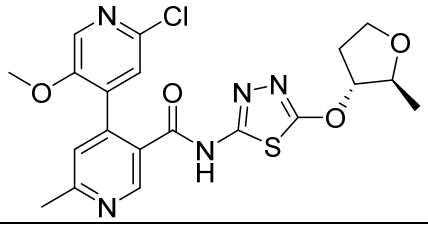
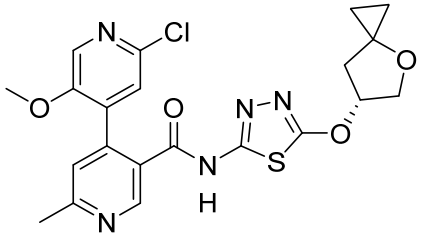
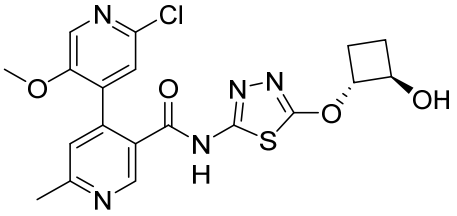
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

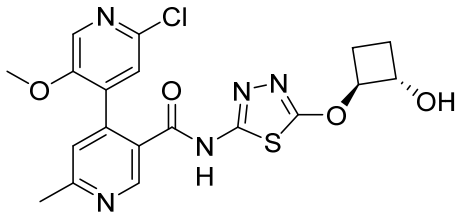
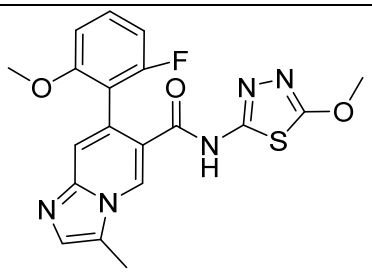
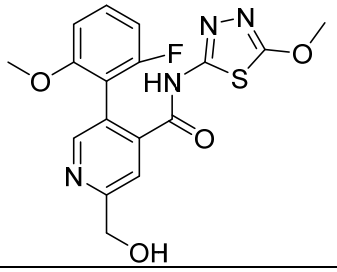
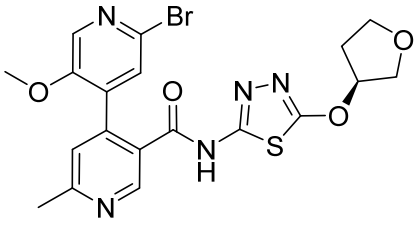
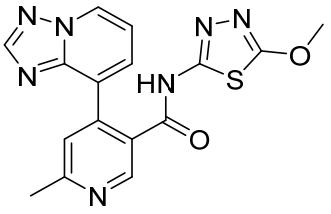
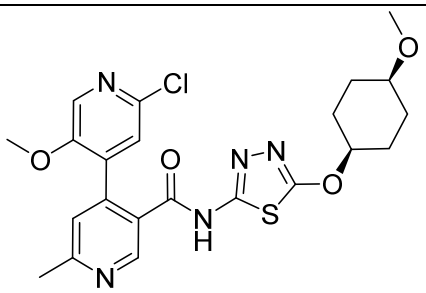
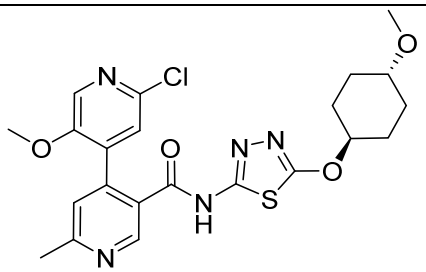
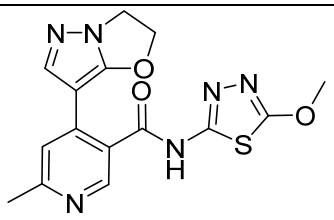
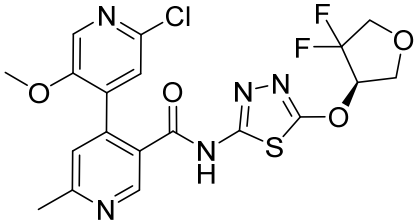
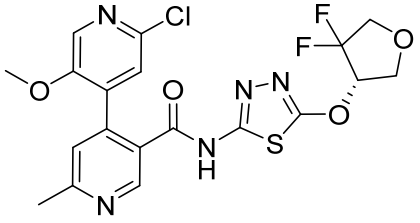
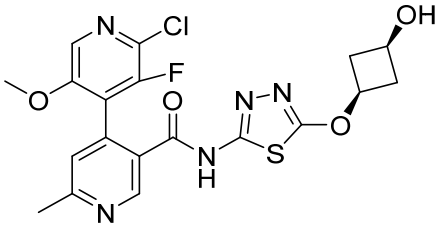
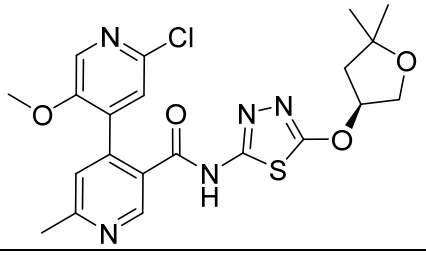
Otros compuestos representativos de Fórmula (I) se enumeran en la Tabla 2 a continuación:

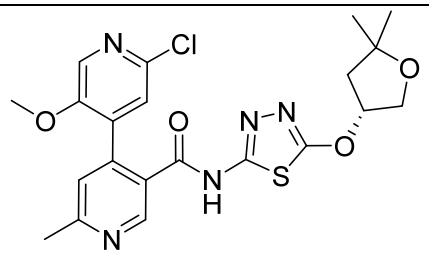
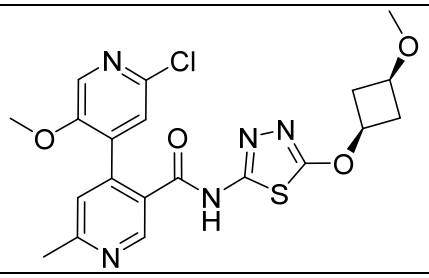
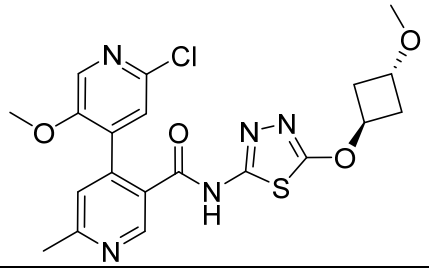
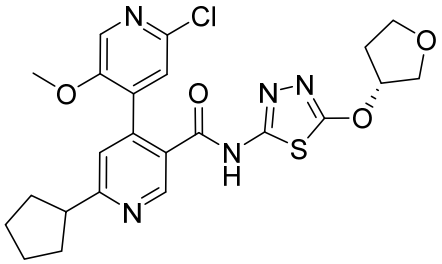
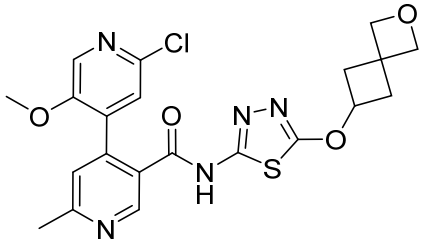
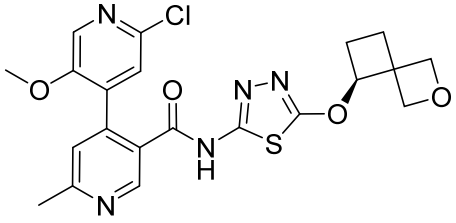
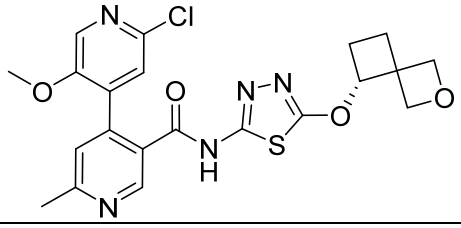
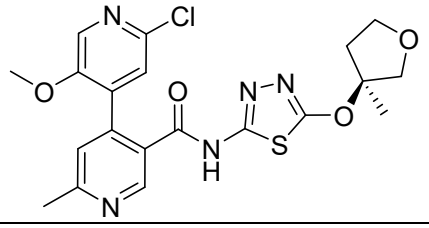
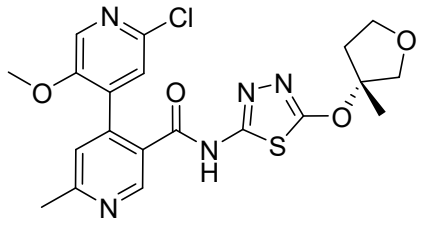
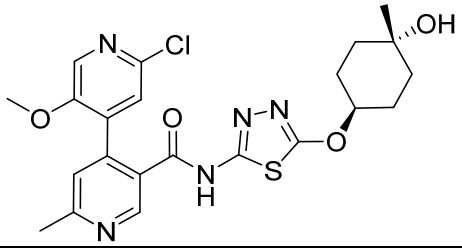
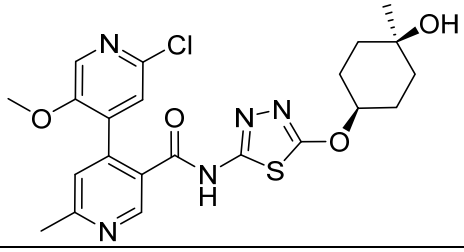
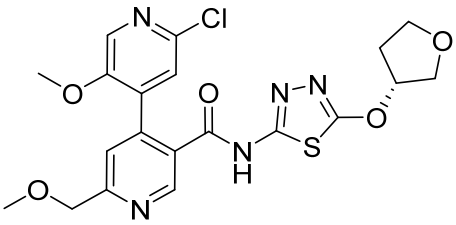
Tabla 2.

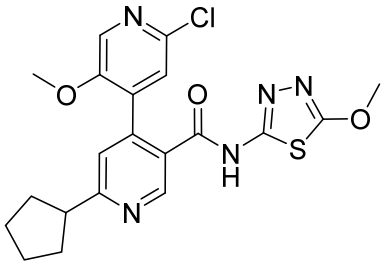
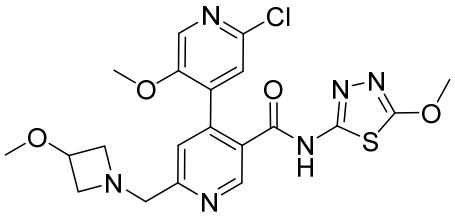
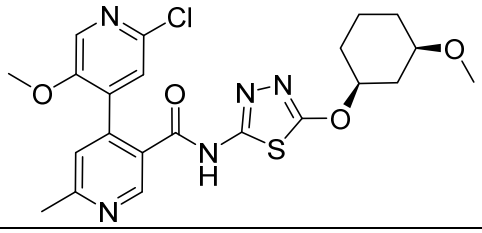
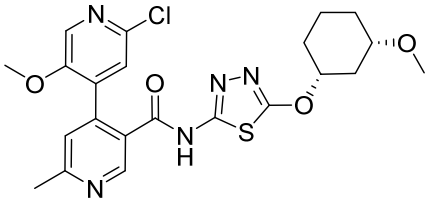
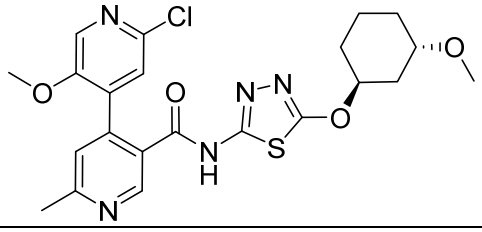
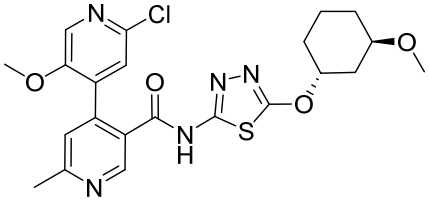
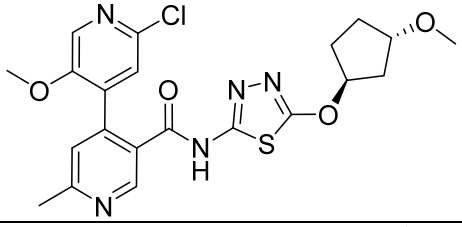
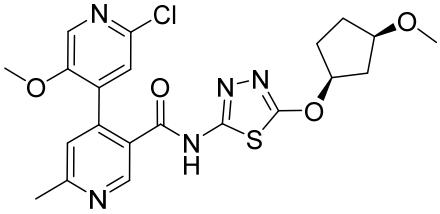
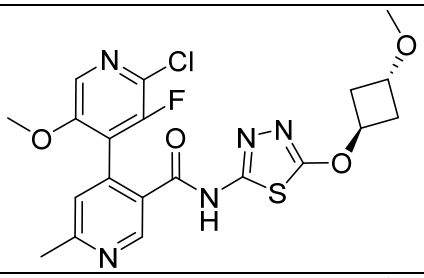
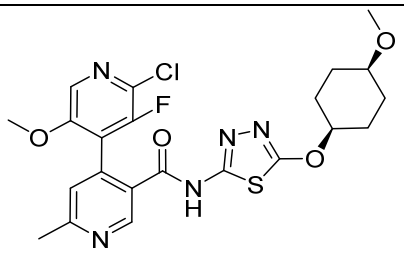
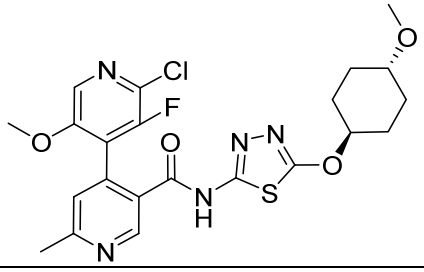
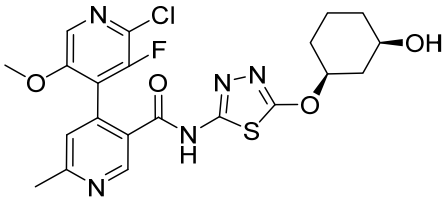
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

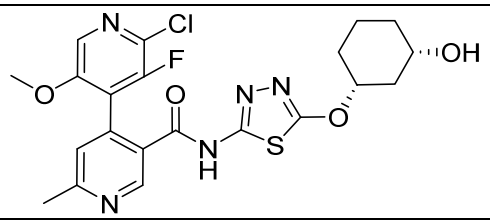
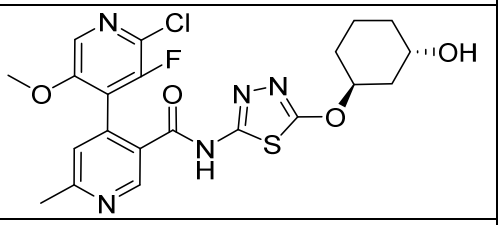
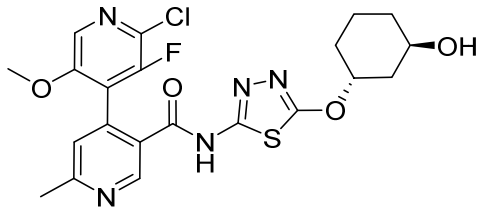
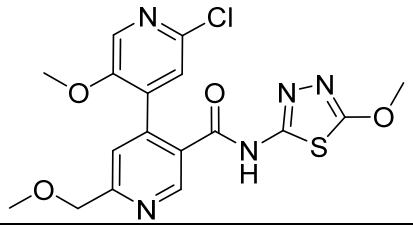
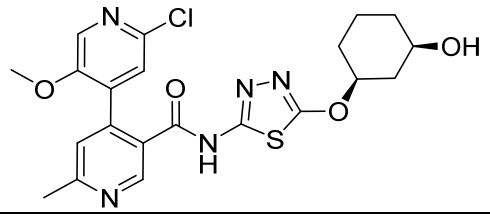
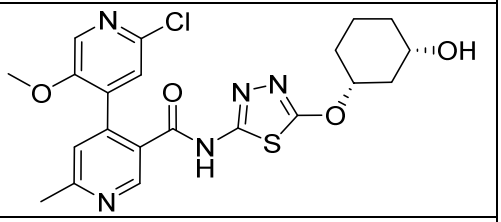
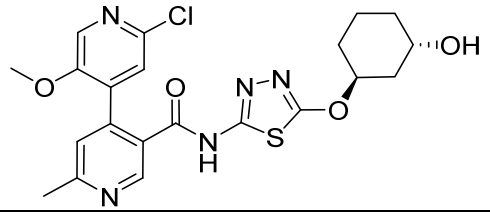
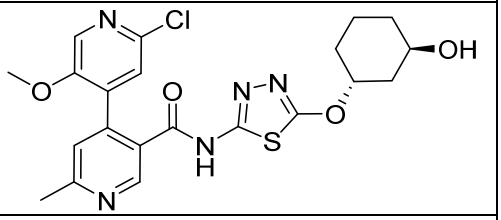
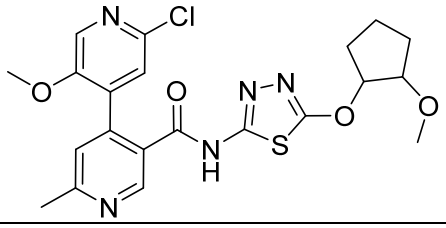
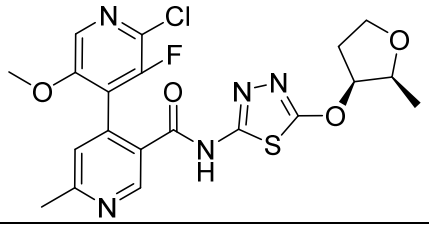
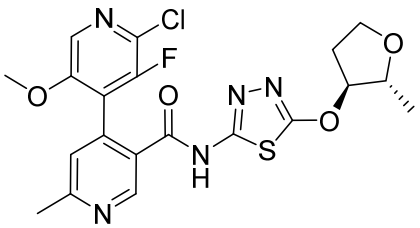
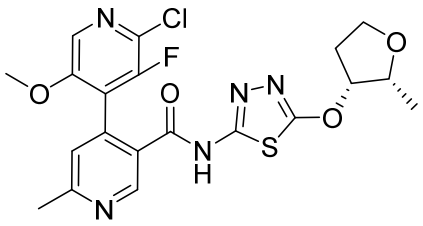
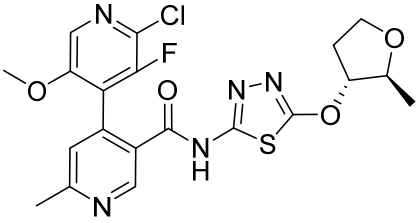
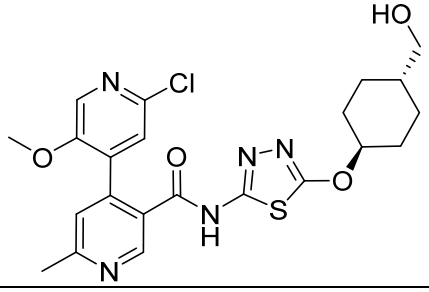
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

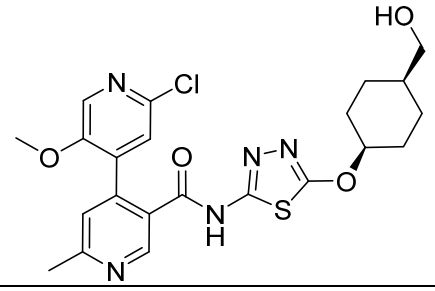
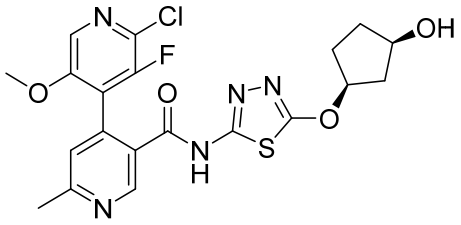
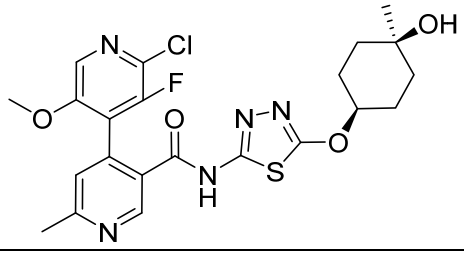
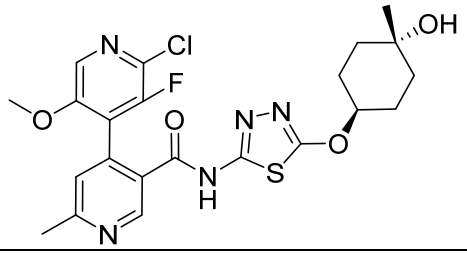
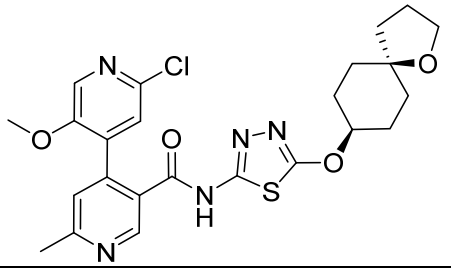
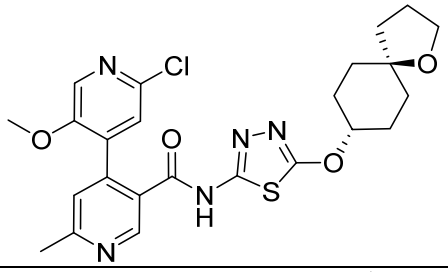
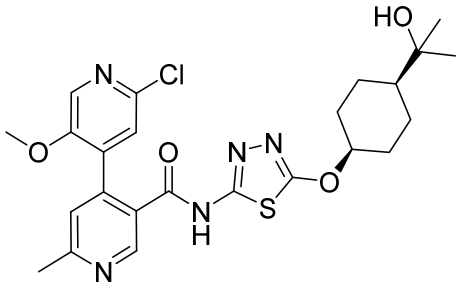
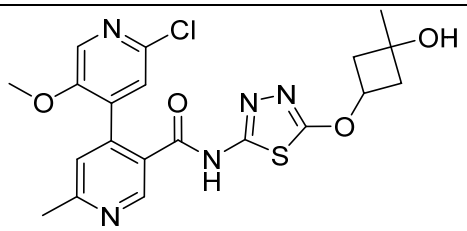
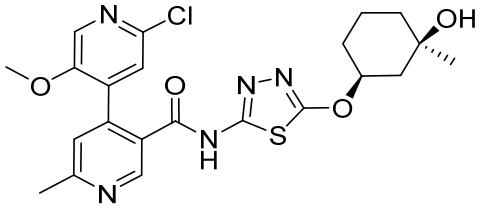
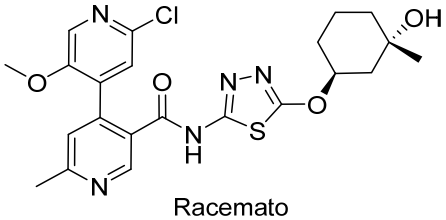
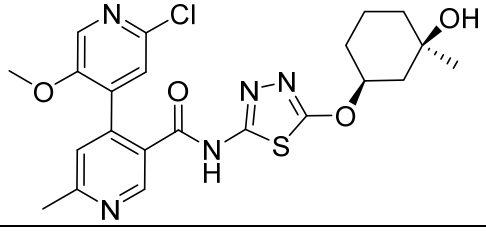
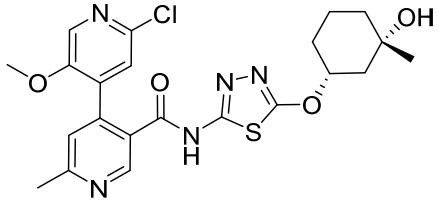
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	 racémica
115		116	
117		118	

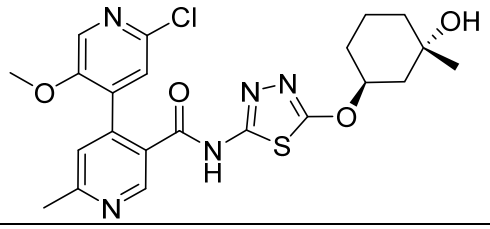
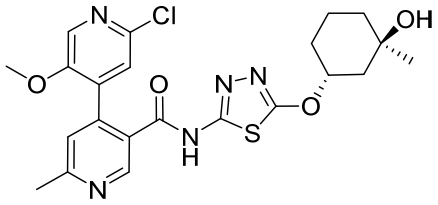
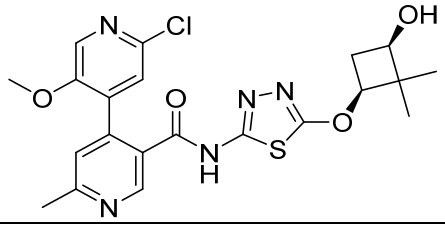
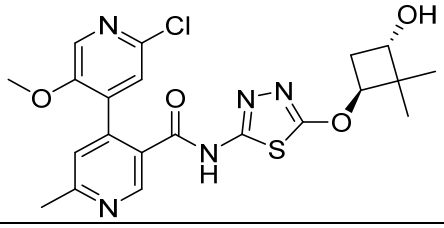
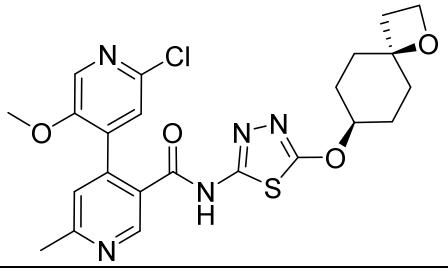
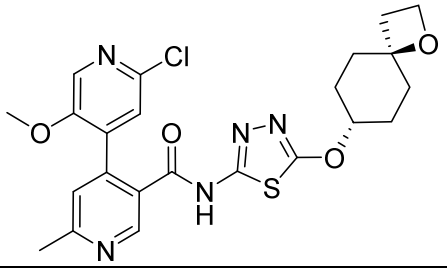
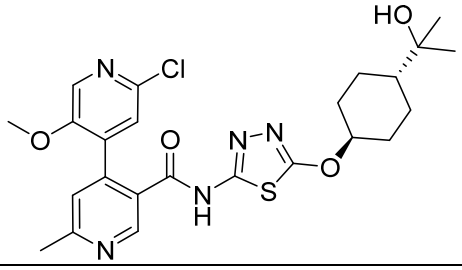
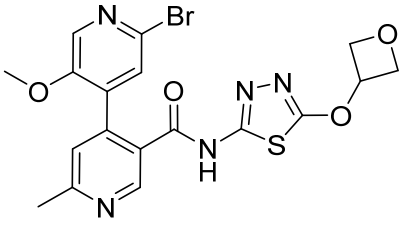
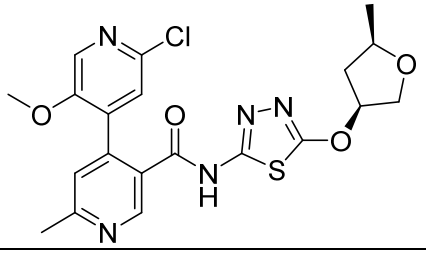
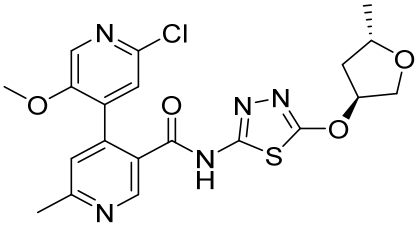
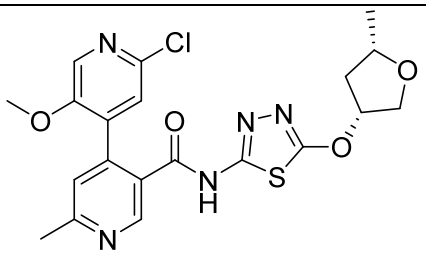
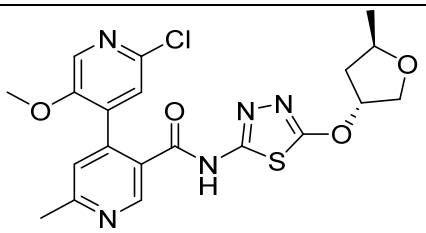
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

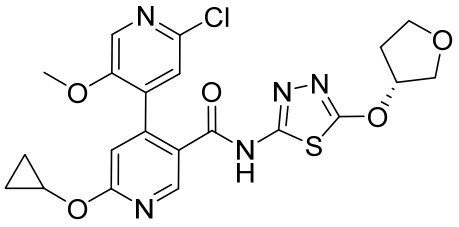
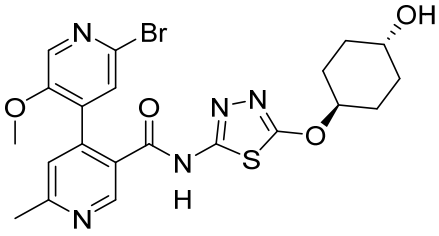
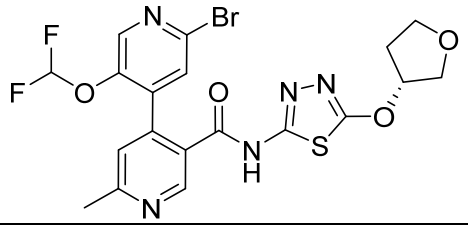
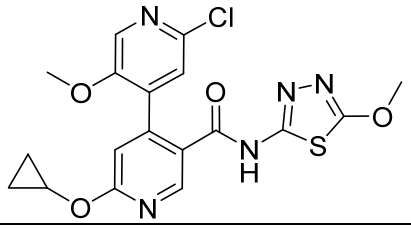
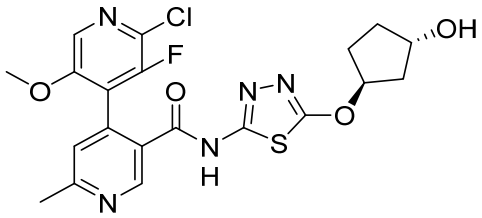
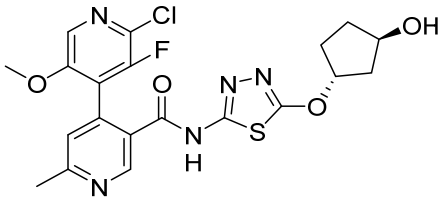
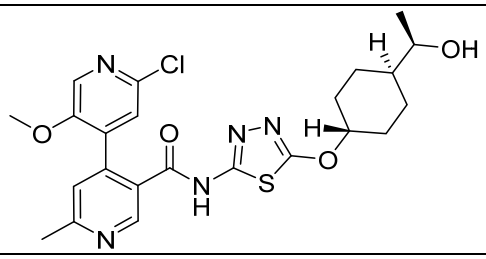
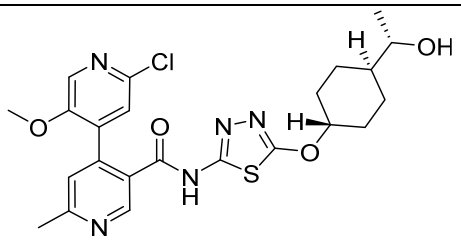
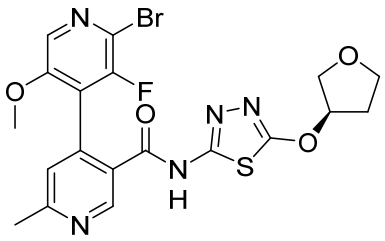
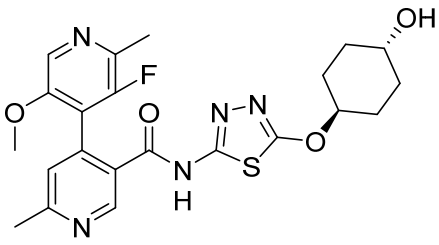
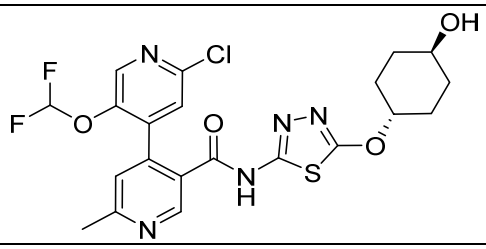
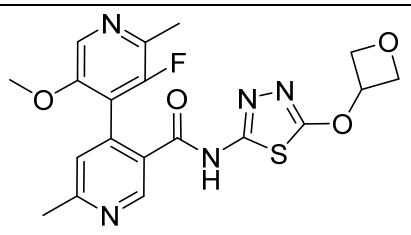
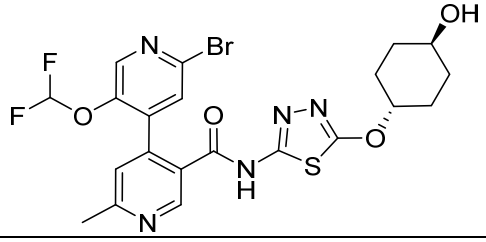
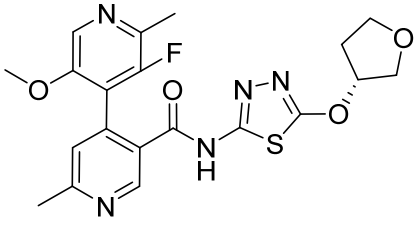
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

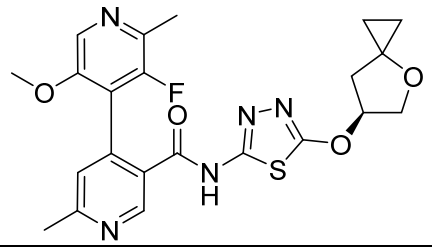
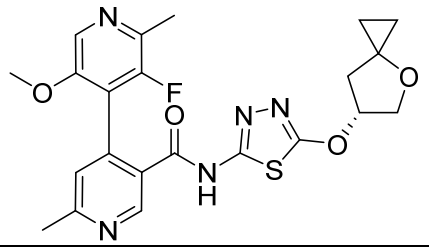
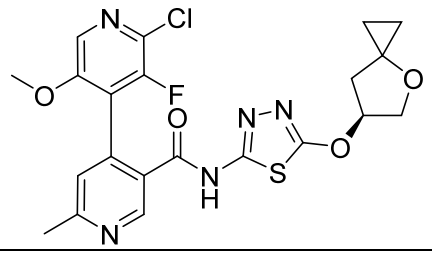
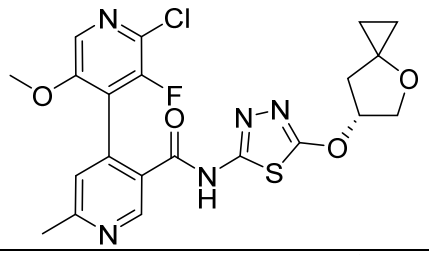
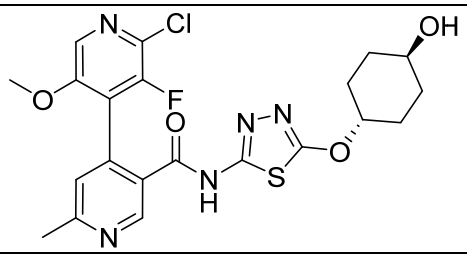
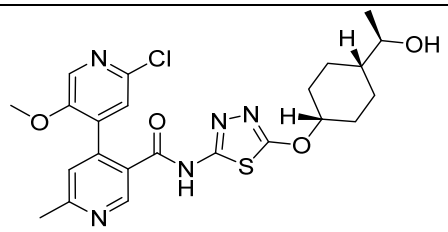
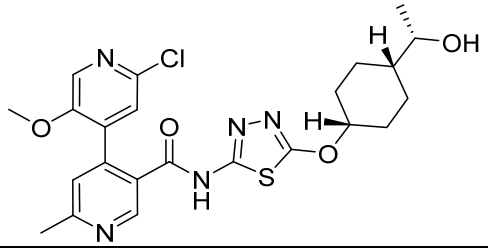
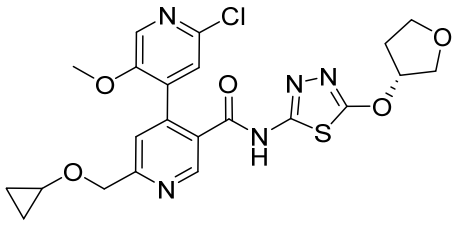
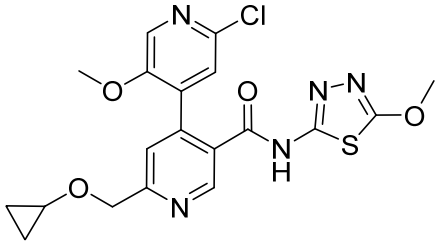
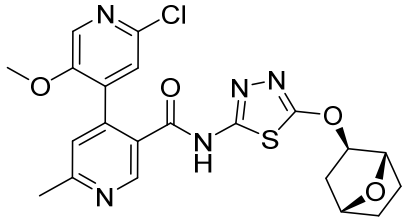
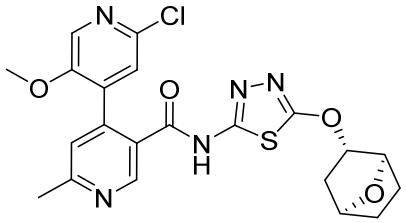
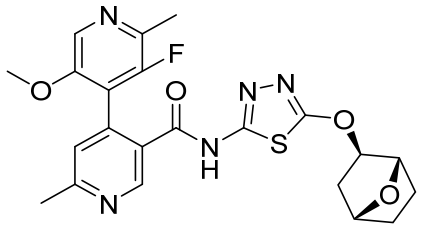
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

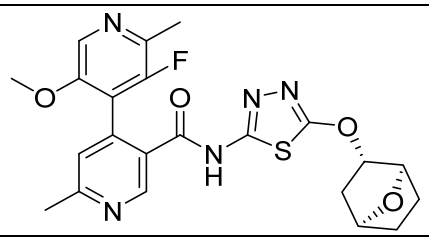
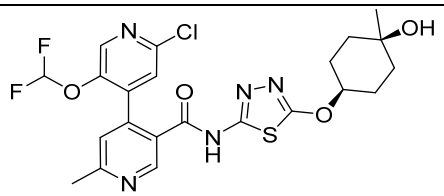
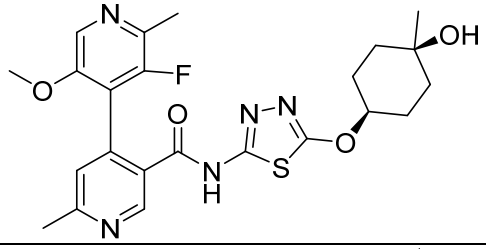
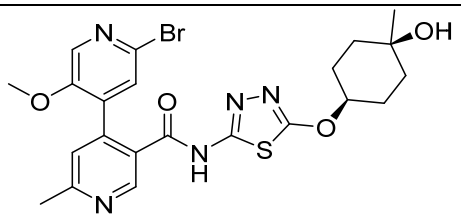
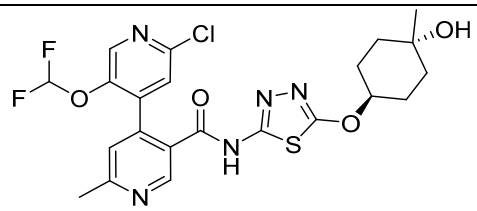
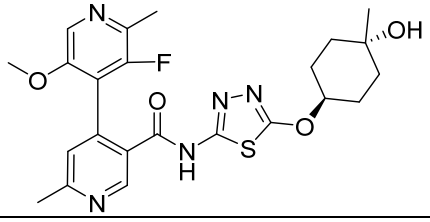
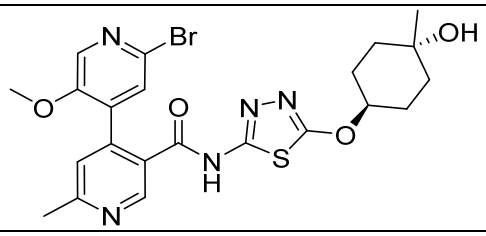
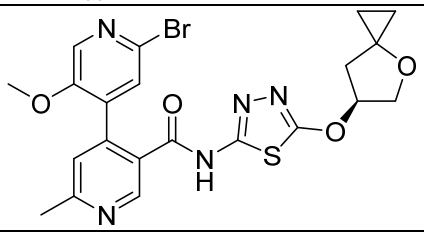
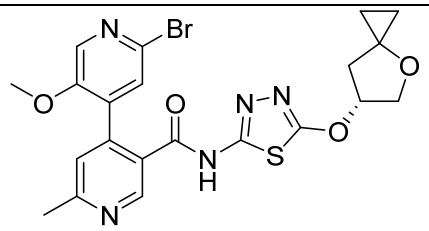
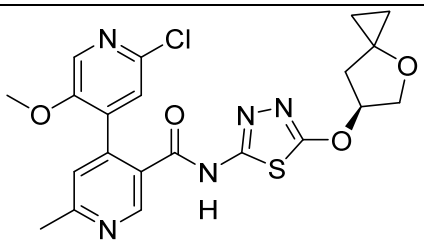
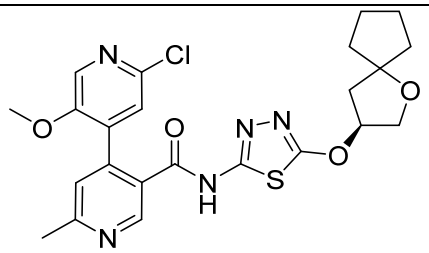
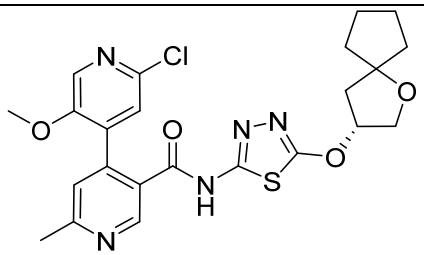
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

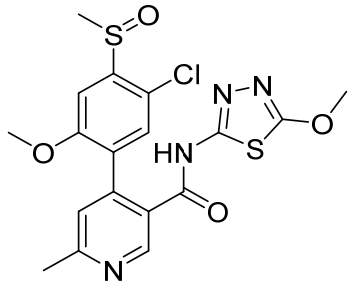
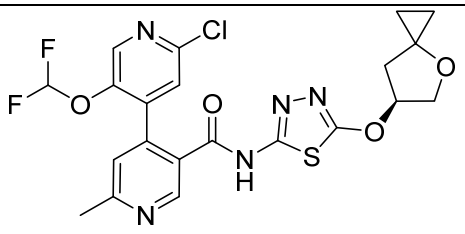
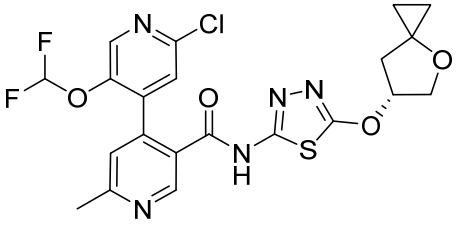
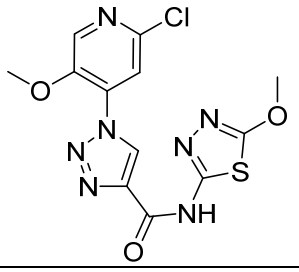
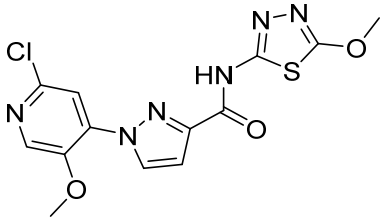
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177	 Racemato	178	 Racemato
179		180	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

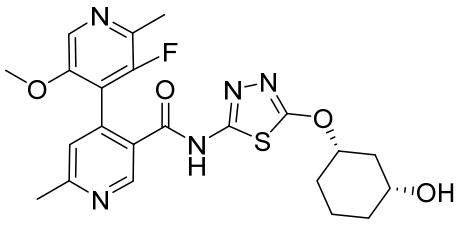
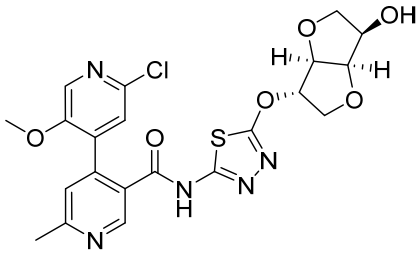
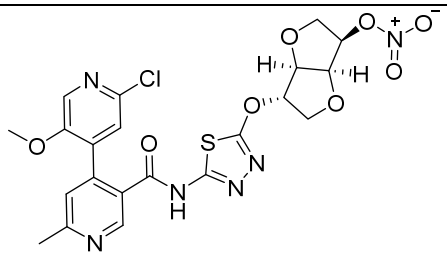
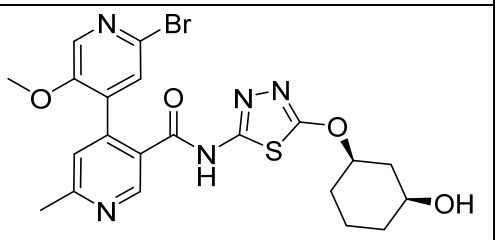
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

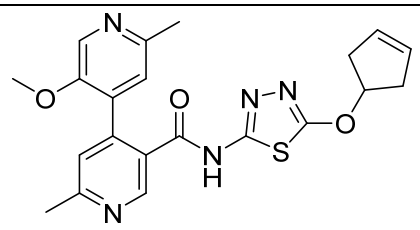
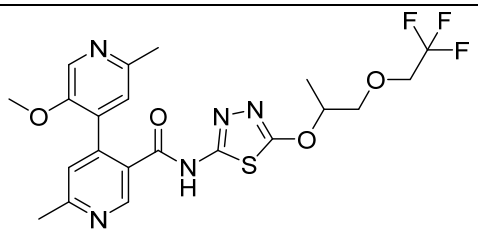
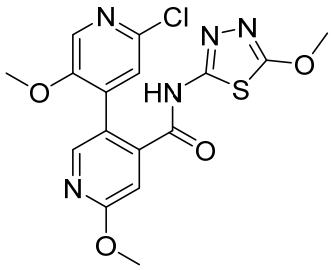
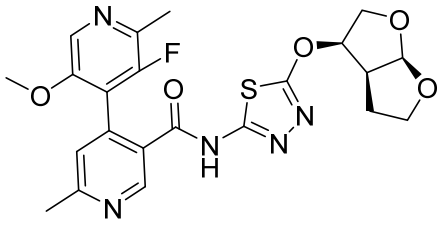
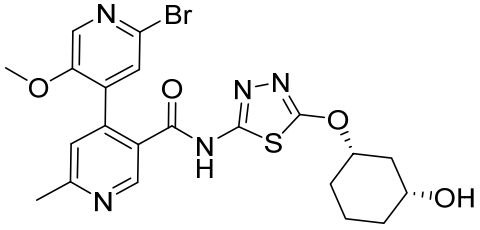
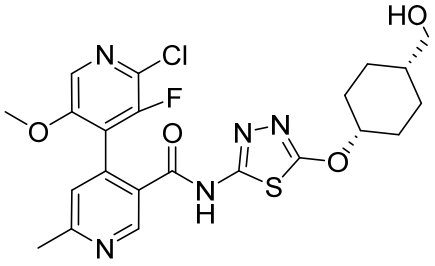
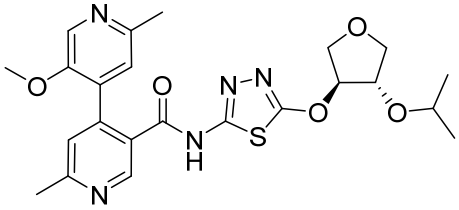
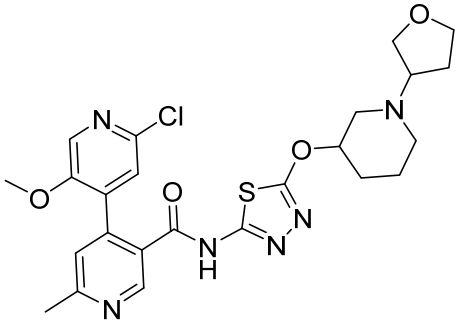
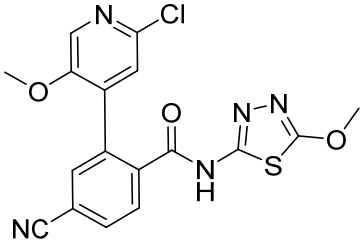
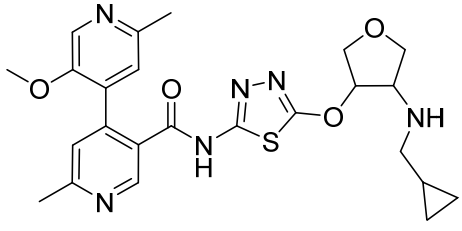
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

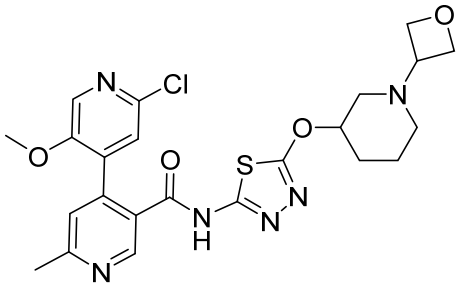
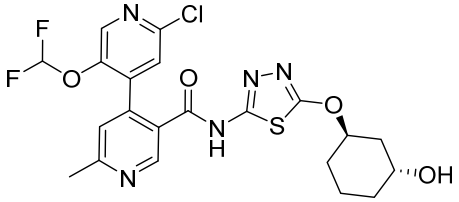
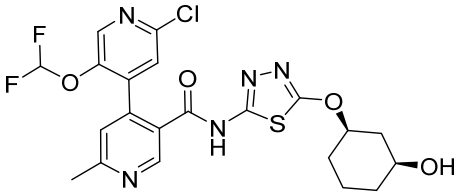
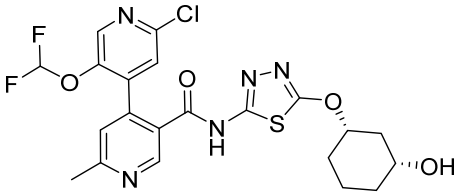
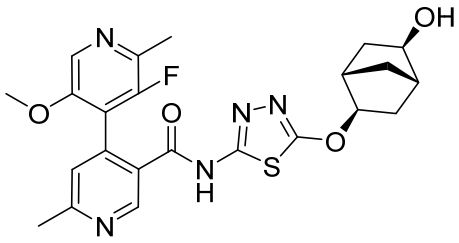
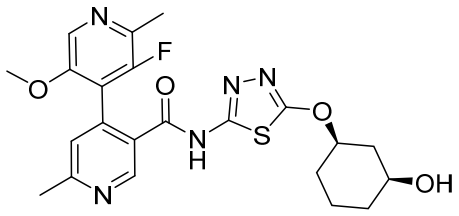
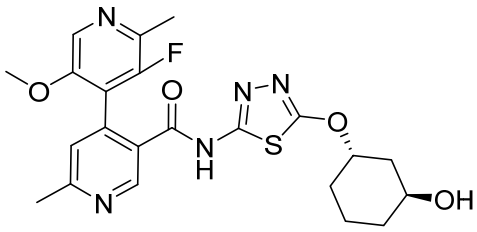
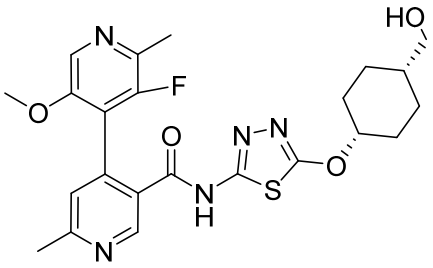
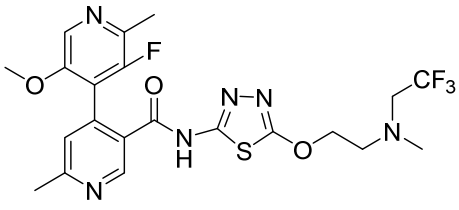
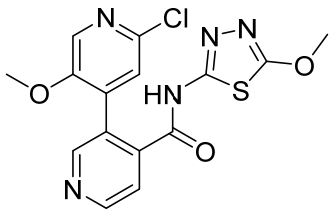
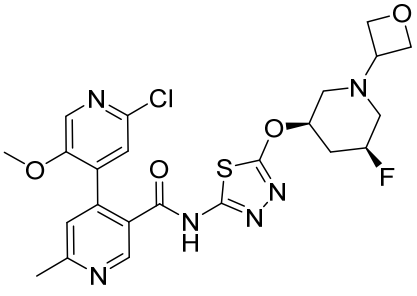
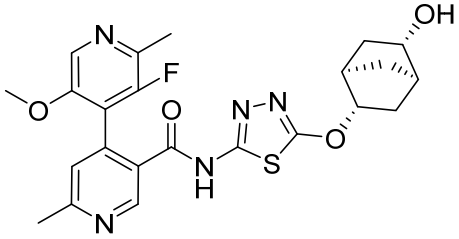
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
231		232	
233		234	
235			

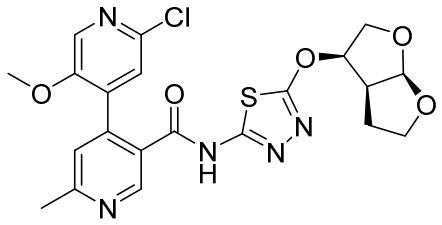
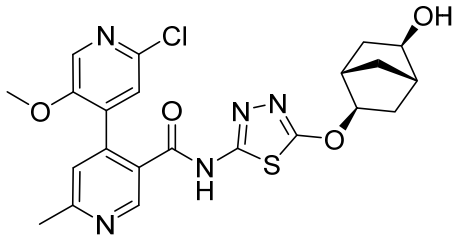
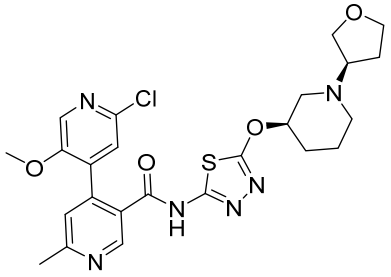
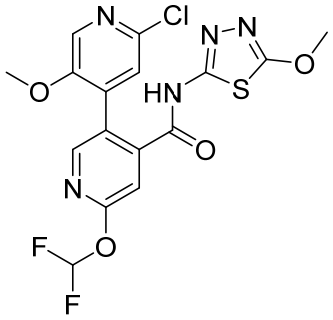
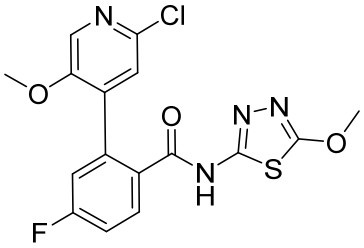
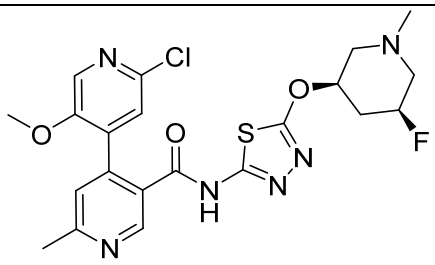
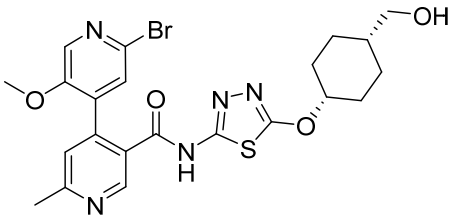
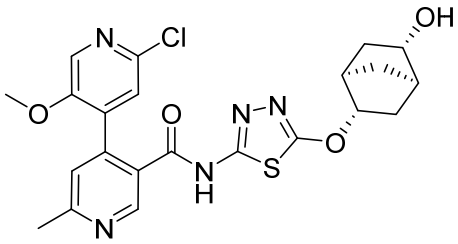
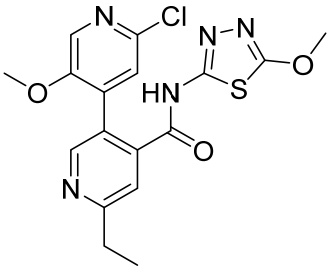
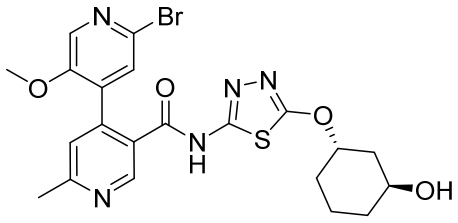
Otros compuestos representativos de Fórmula (I) se enumeran en la Tabla 3 a continuación:

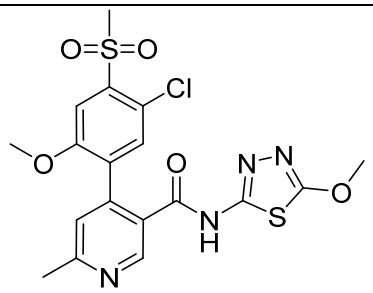
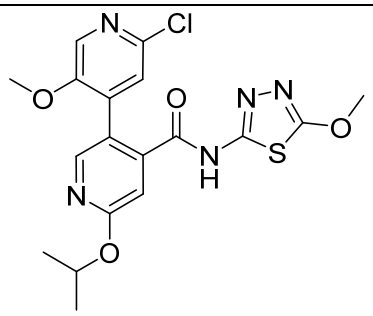
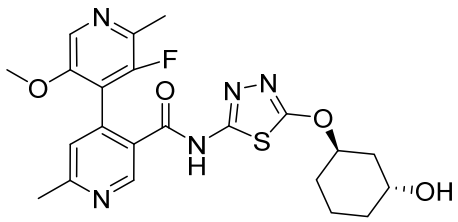
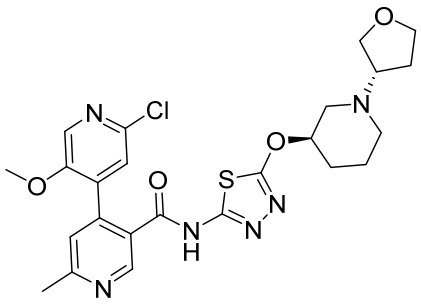
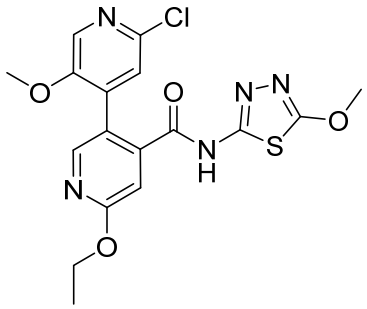
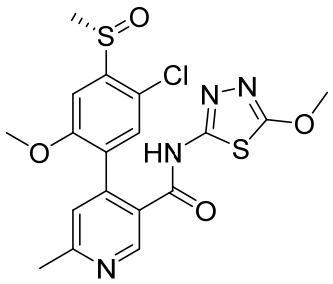
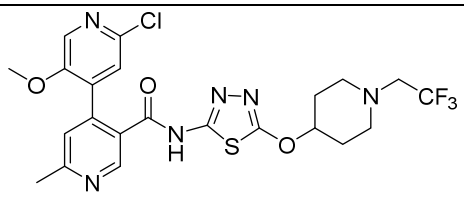
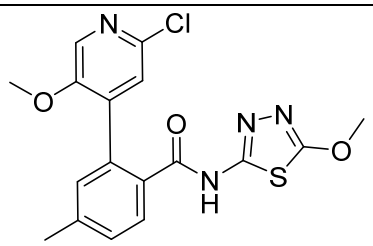
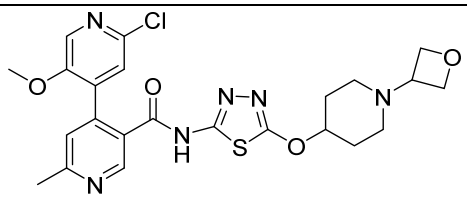
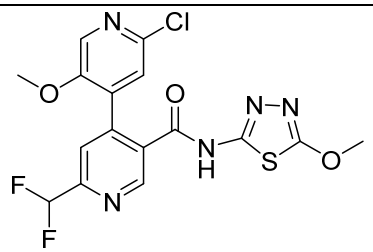
Tabla 3.

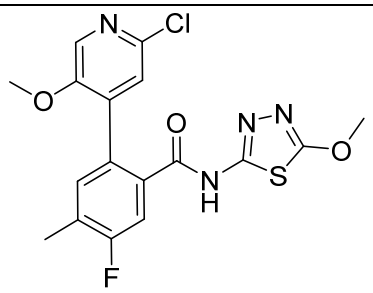
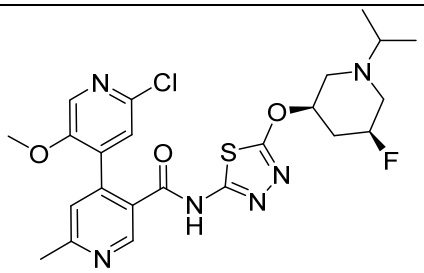
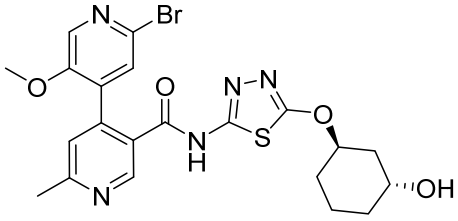
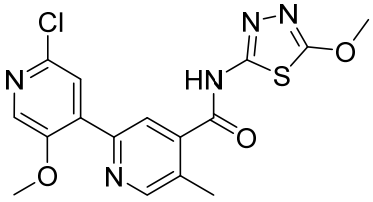
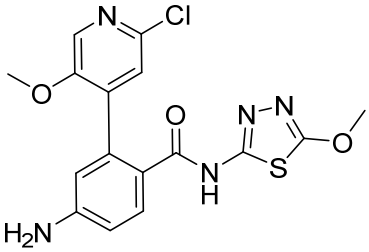
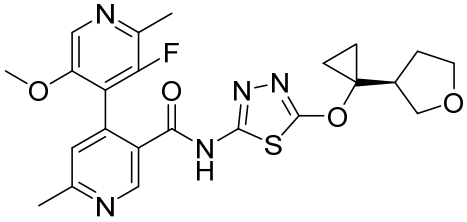
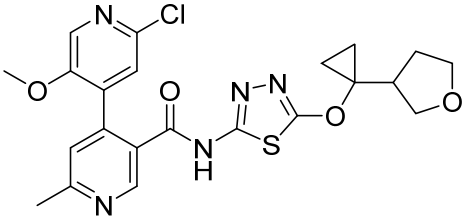
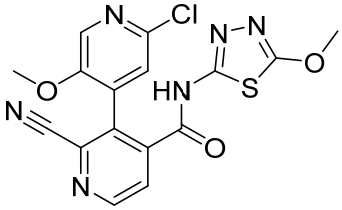
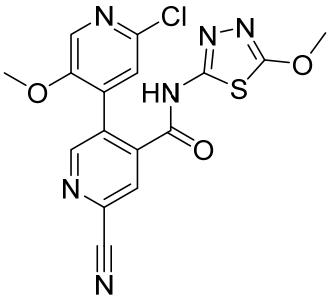
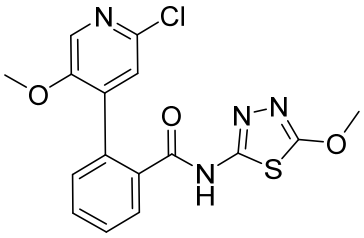
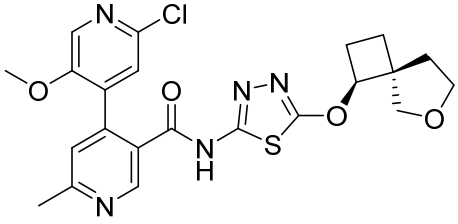
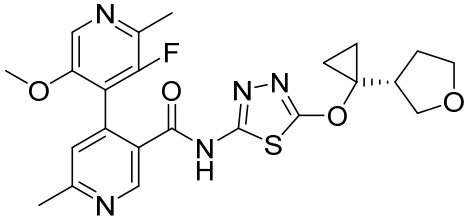
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
236		237	
238		239	

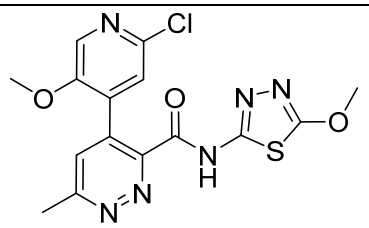
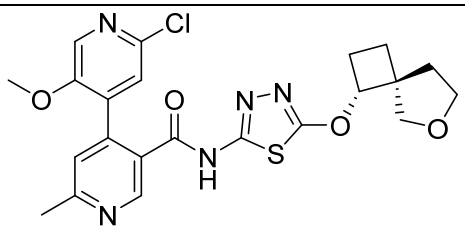
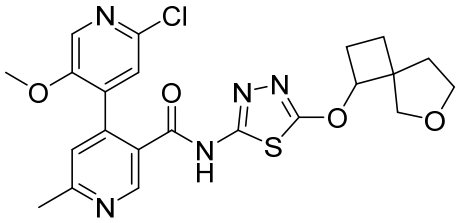
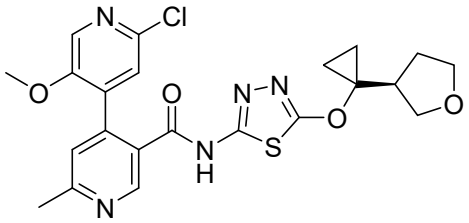
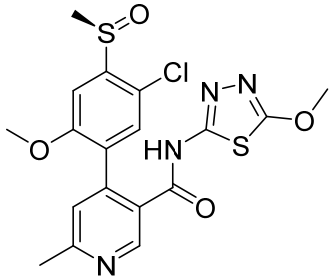
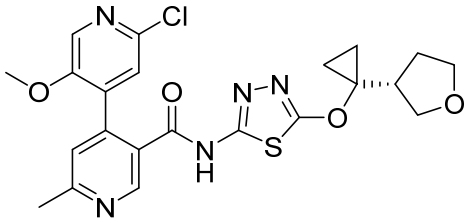
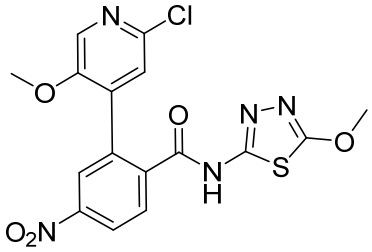
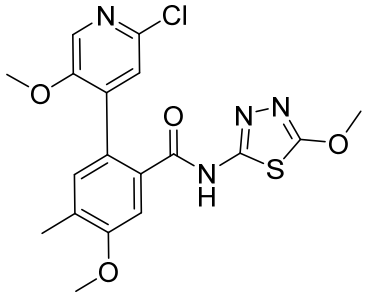
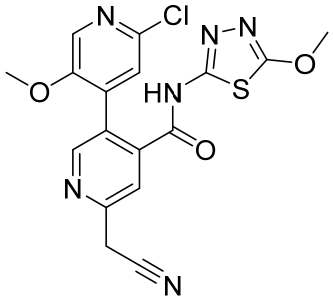
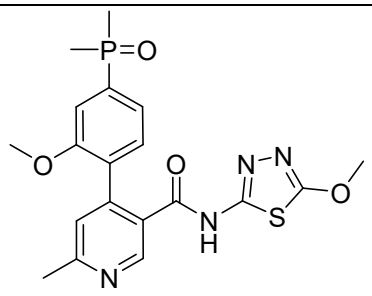
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	

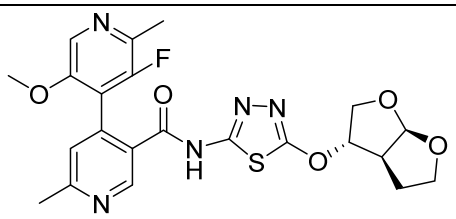
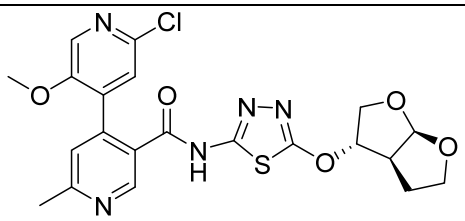
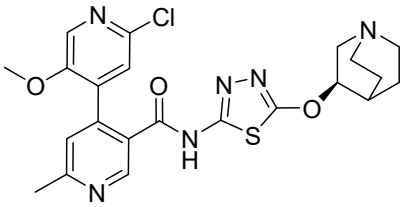
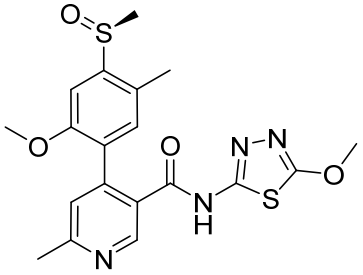
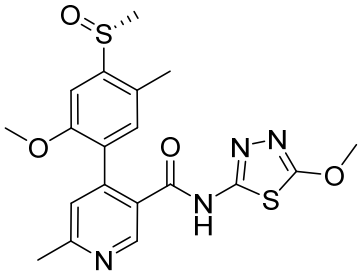
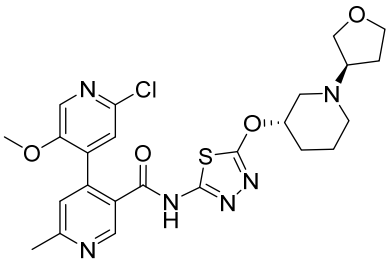
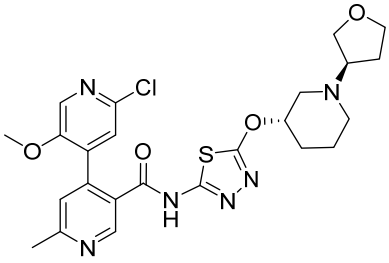
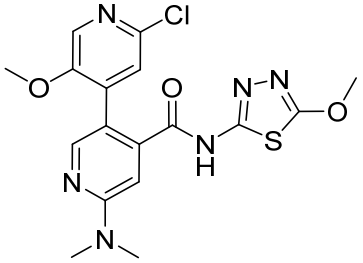
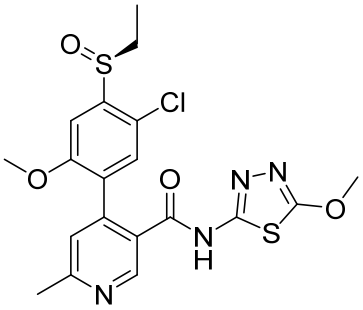
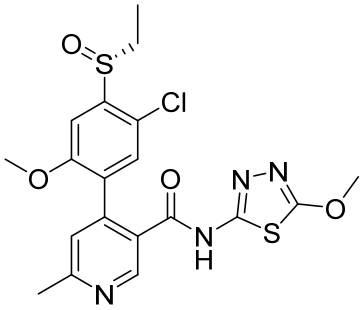
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	

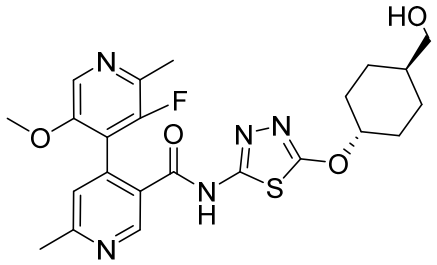
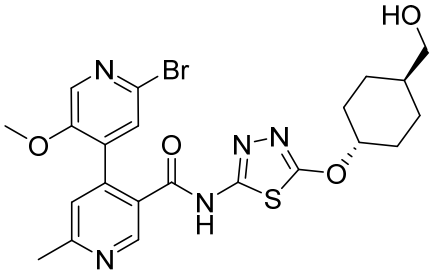
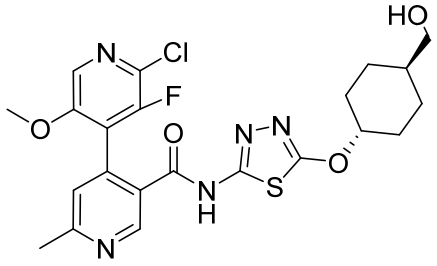
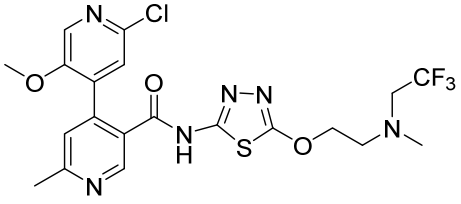
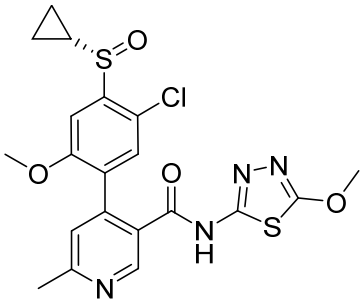
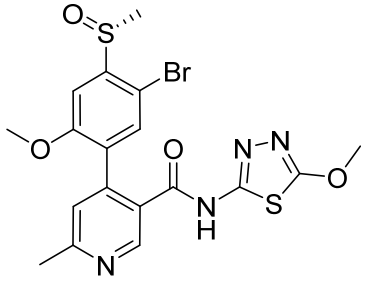
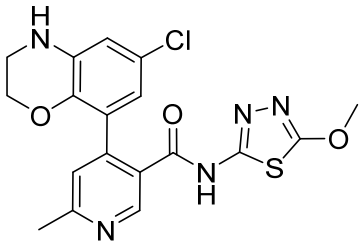
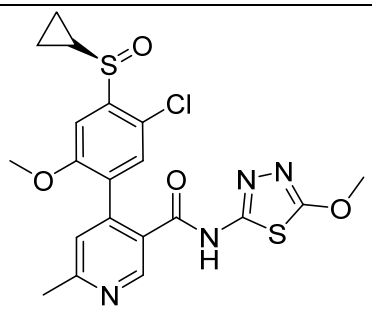
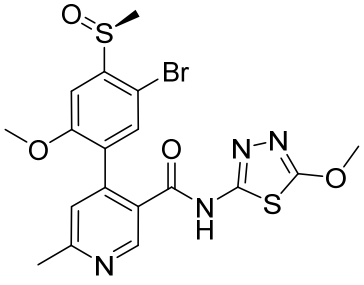
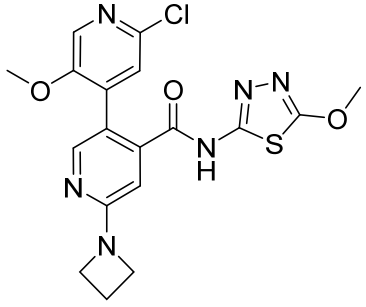
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	

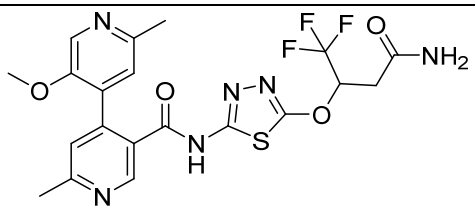
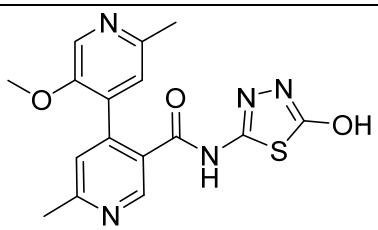
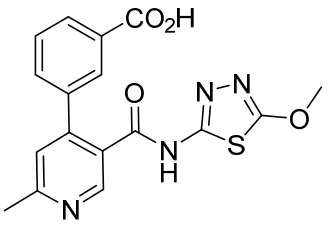
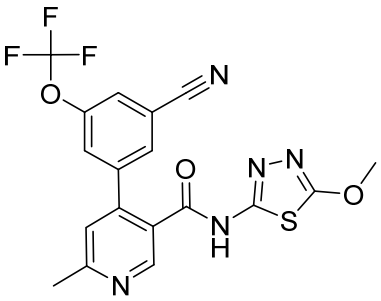
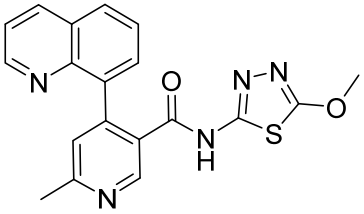
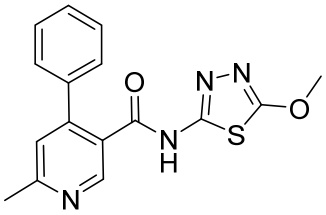
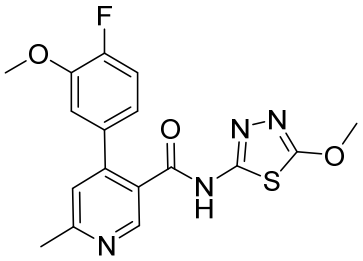
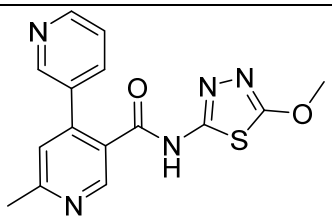
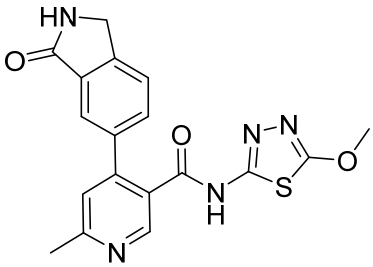
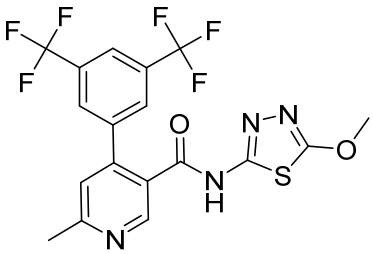
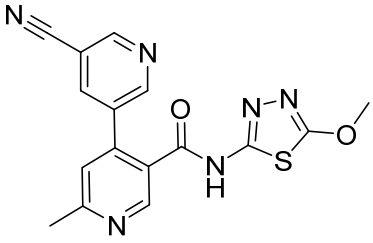
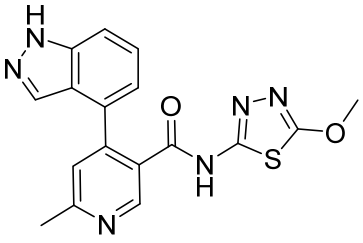
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	

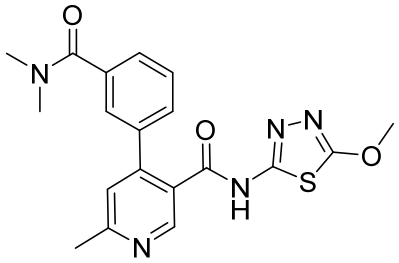
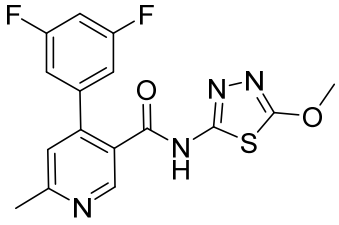
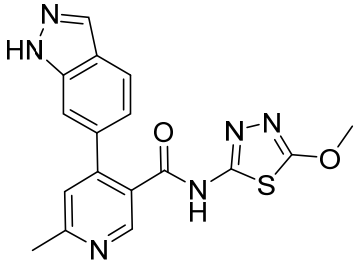
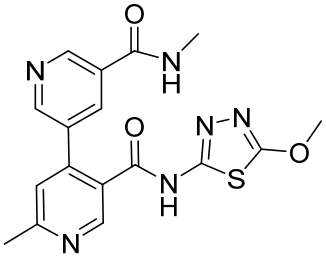
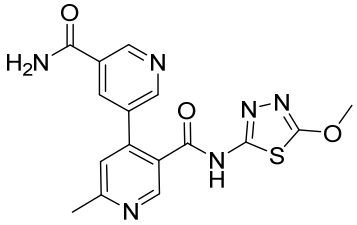
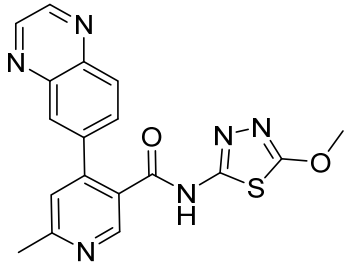
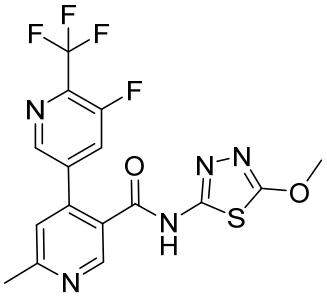
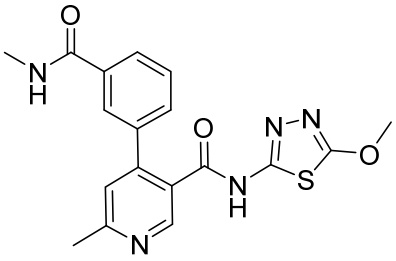
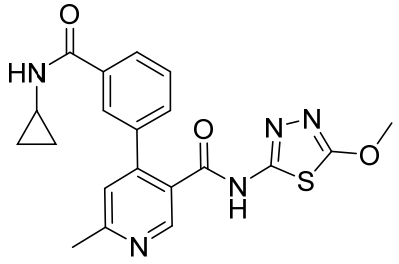
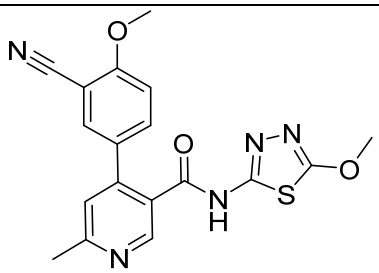
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
282		283	
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	

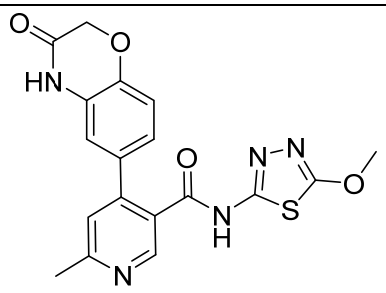
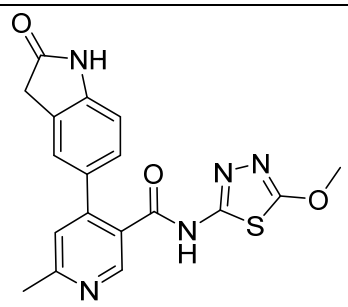
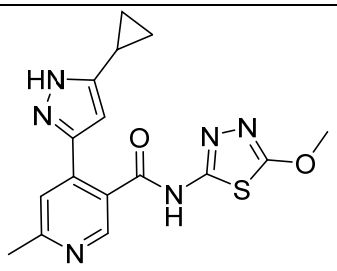
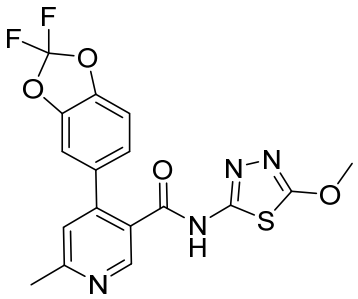
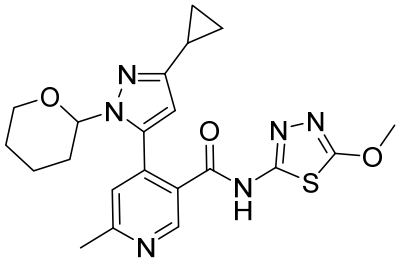
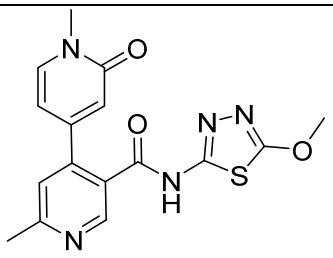
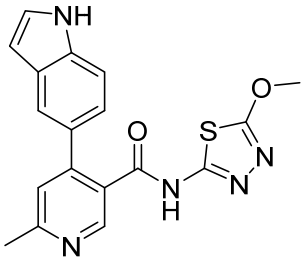
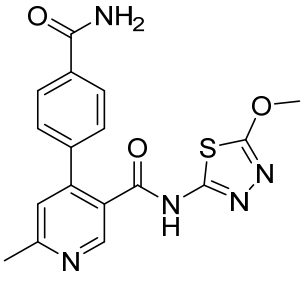
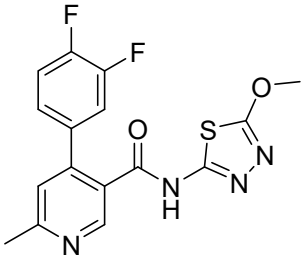
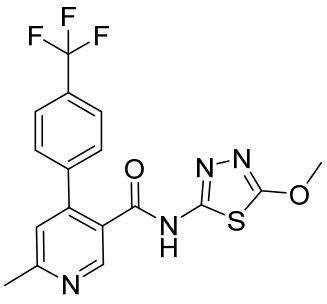
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	

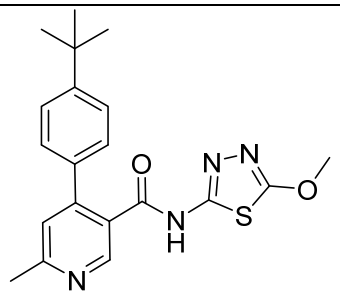
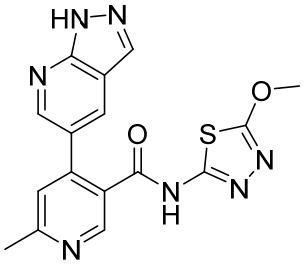
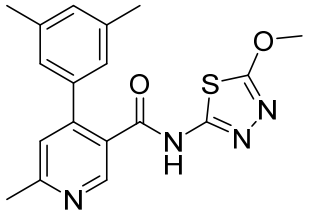
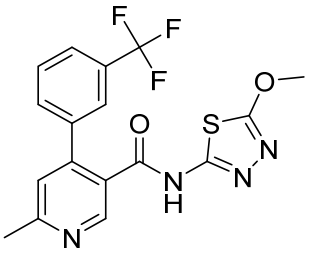
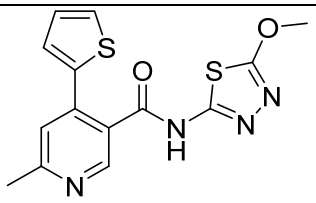
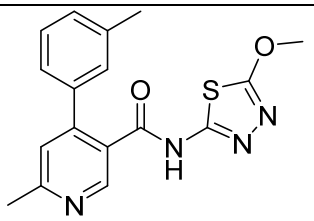
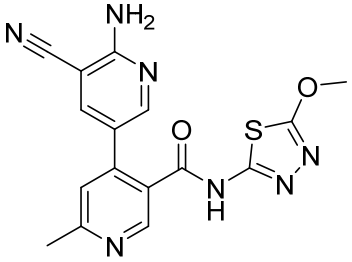
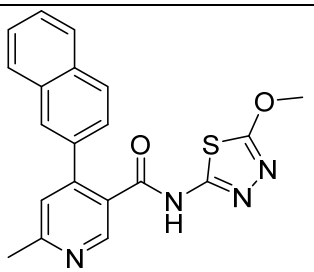
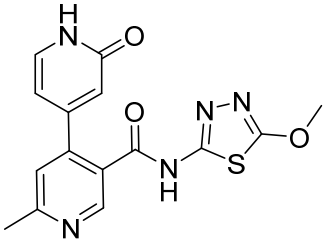
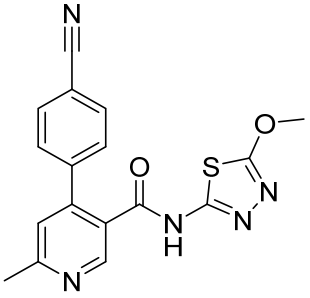
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	

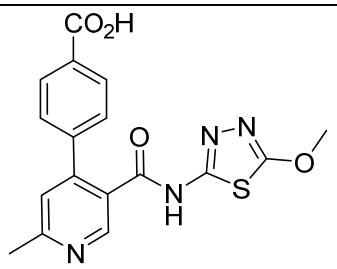
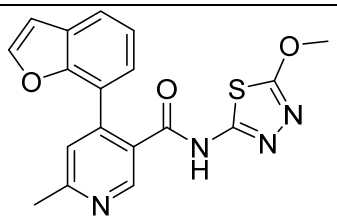
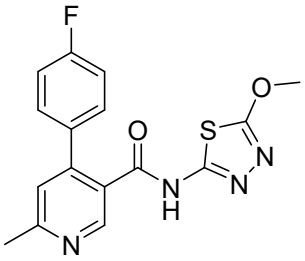
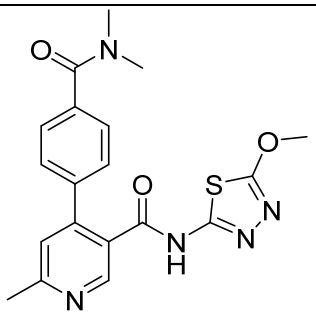
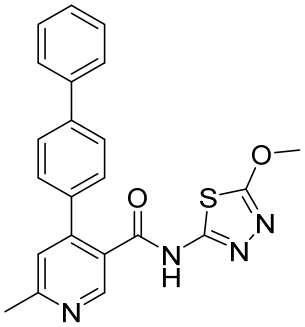
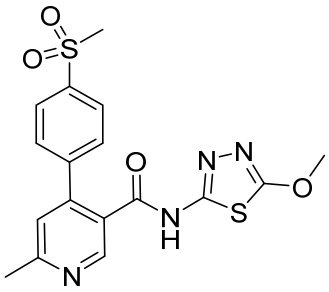
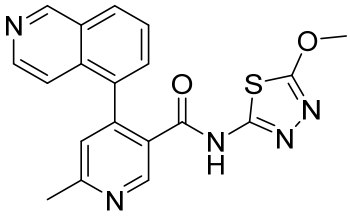
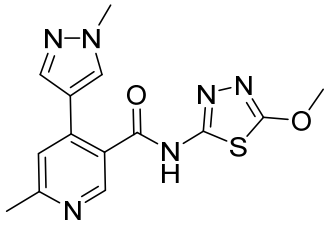
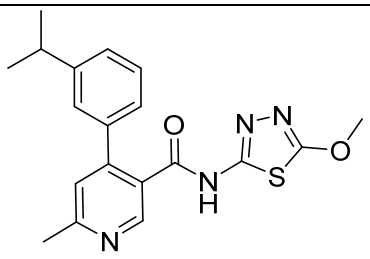
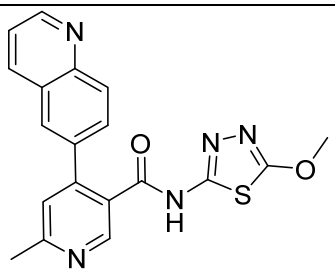
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
314		315	
316		317	
318		319	
320		321	
322		323	

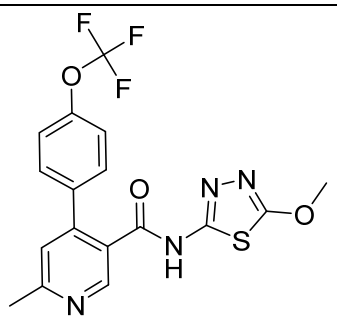
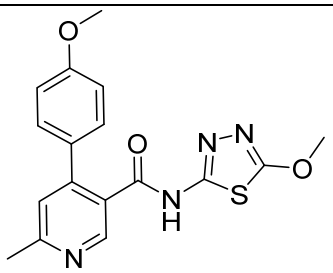
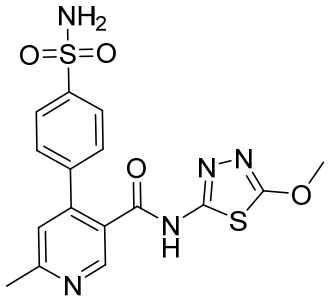
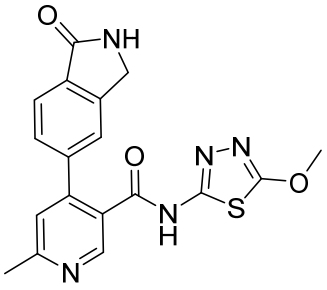
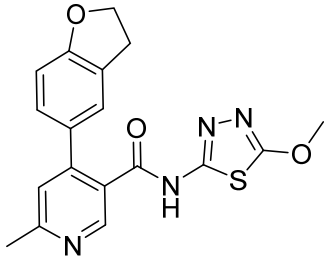
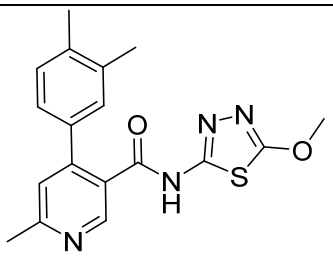
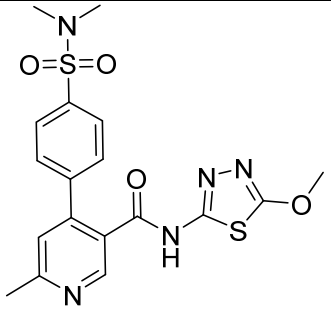
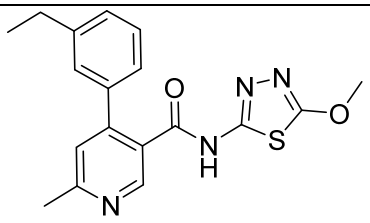
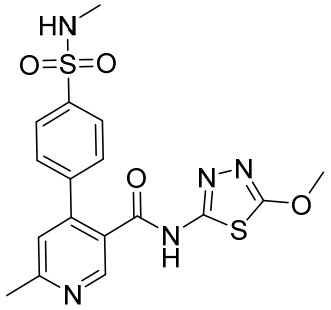
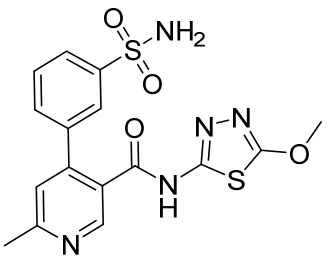
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
324		325	
326		327	
328		329	
330		331	
332		333	
334		335	

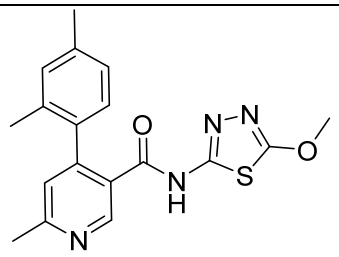
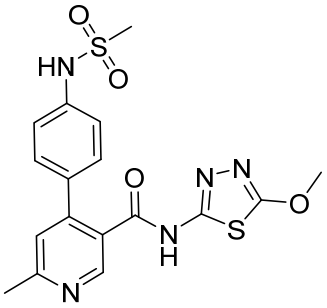
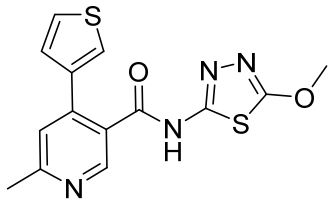
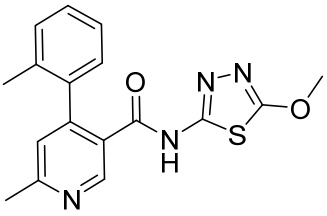
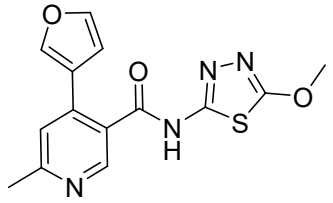
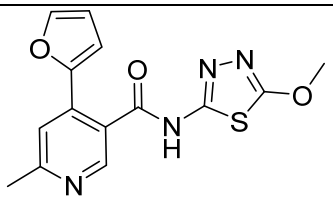
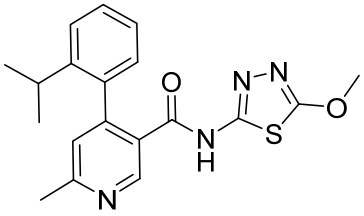
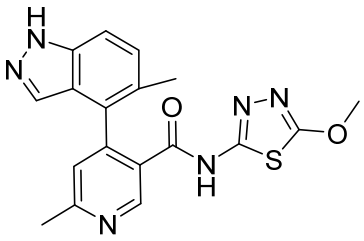
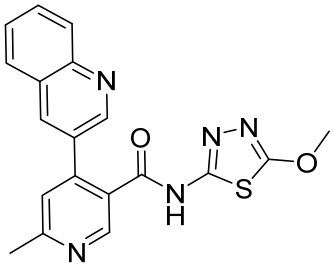
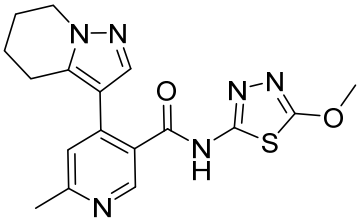
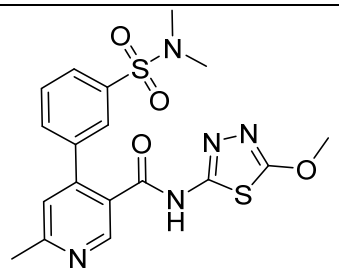
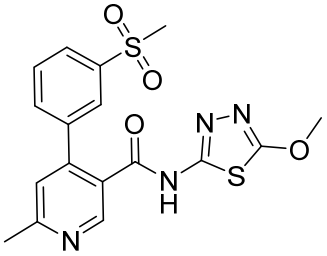
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
336		337	
338		339	
340		341	
342		343	
344		345	

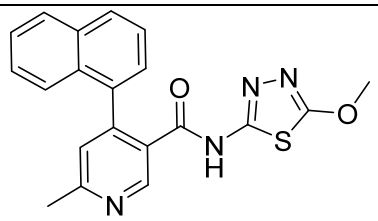
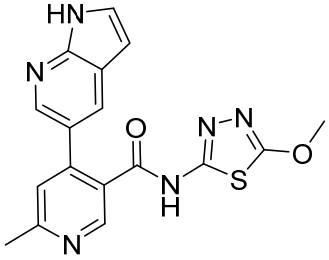
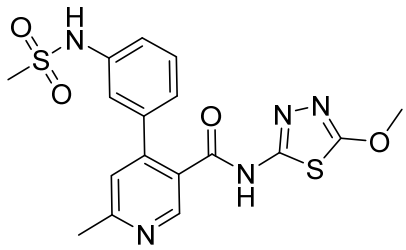
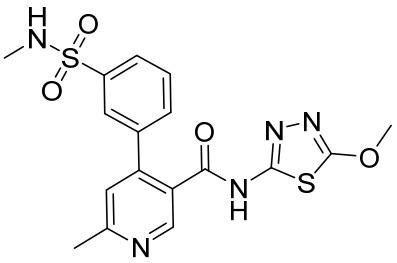
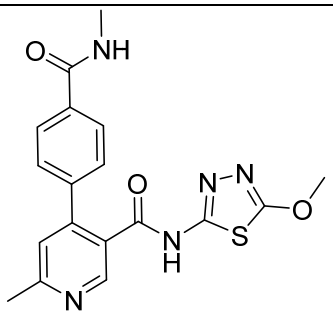
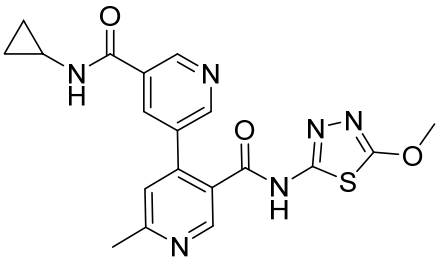
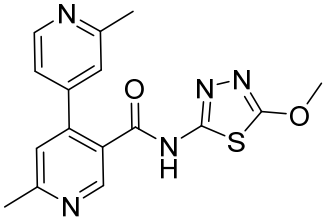
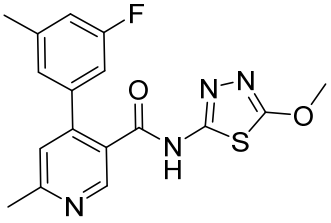
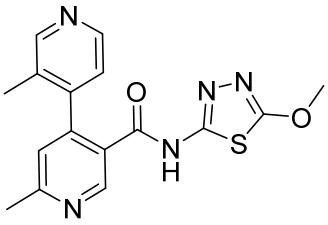
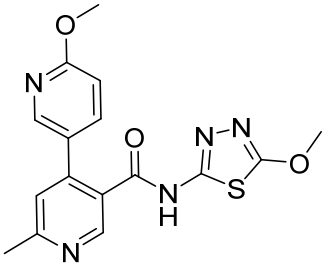
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
346		347	
348		349	
350		351	
352		353	
354		355	

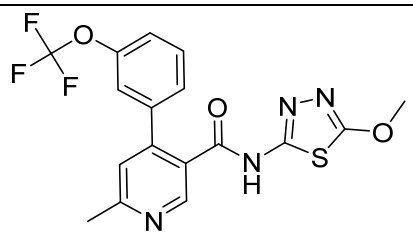
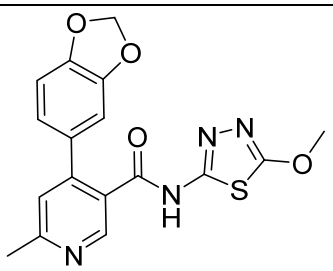
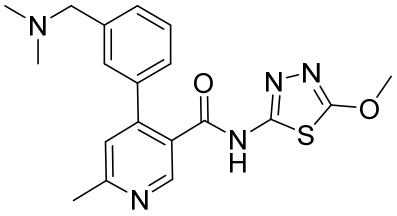
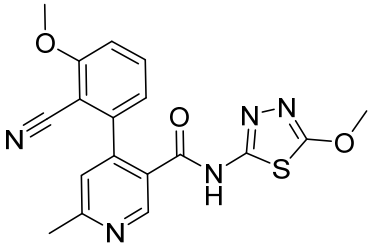
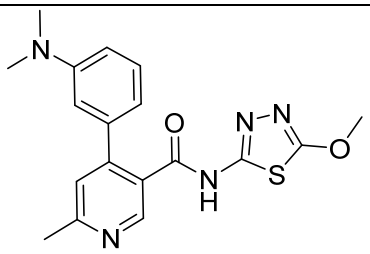
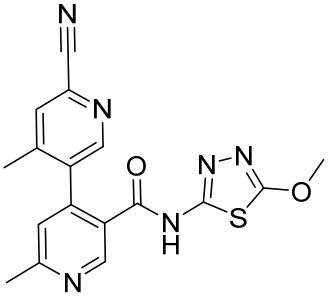
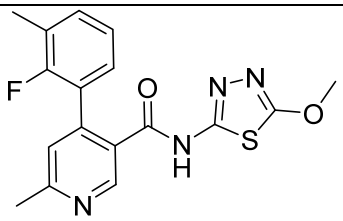
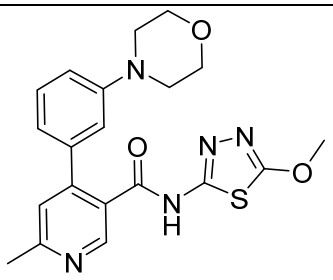
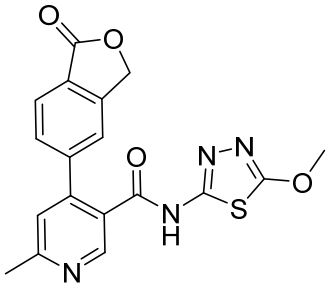
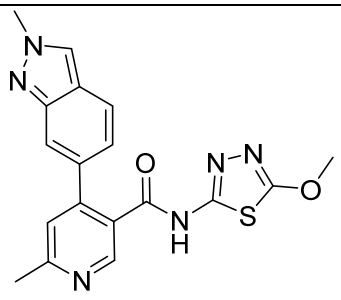
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
356		357	
358		359	
360		361	
362		363	
364		365	

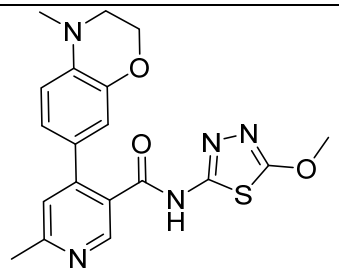
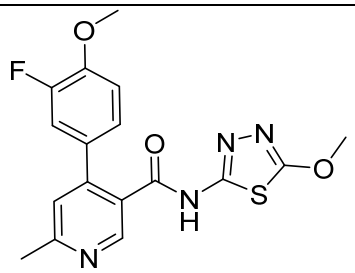
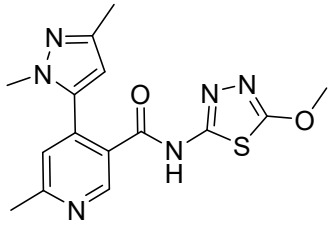
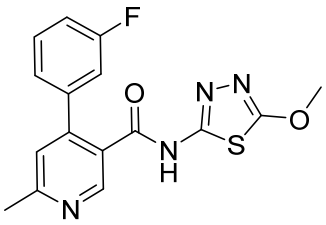
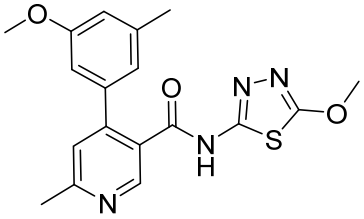
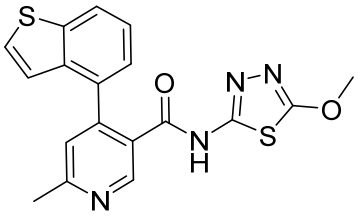
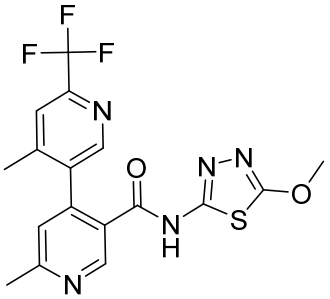
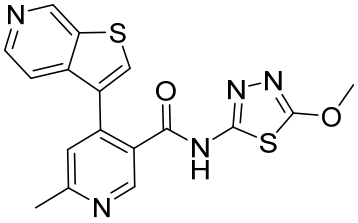
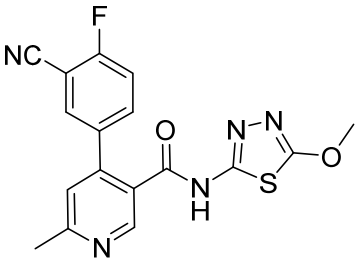
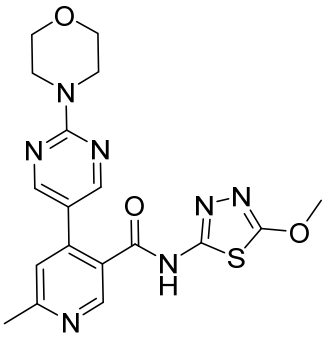
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
366		367	
368		369	
370		371	
372		373	
374		375	

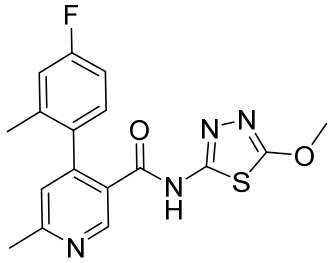
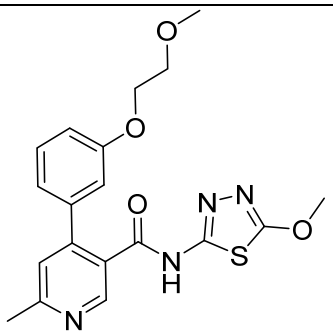
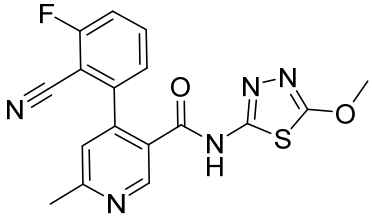
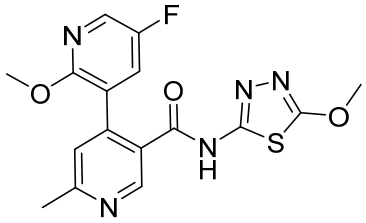
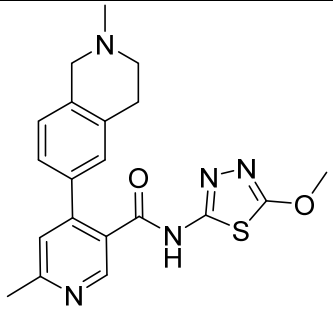
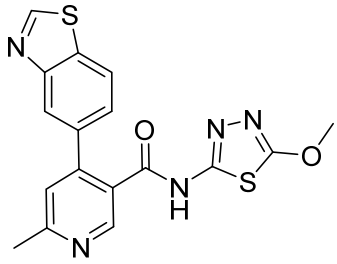
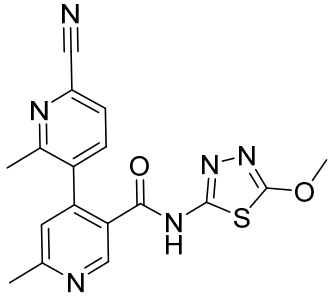
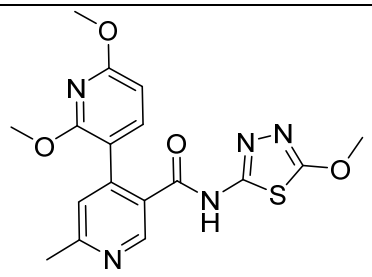
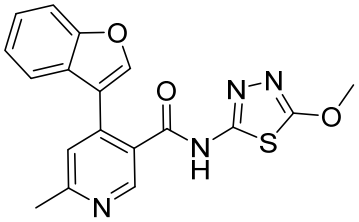
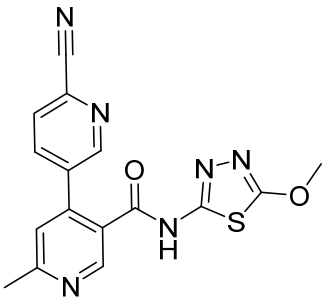
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
376		377	
378		379	
380		381	
382		383	
384		385	

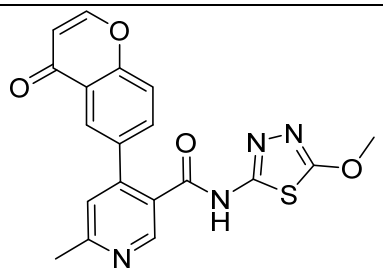
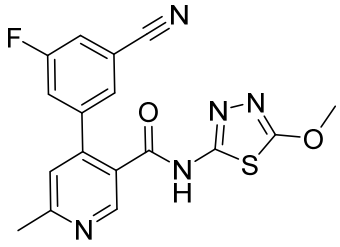
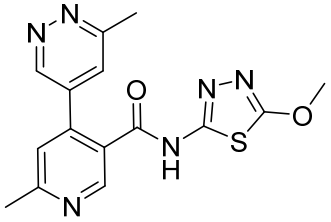
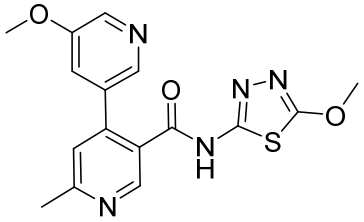
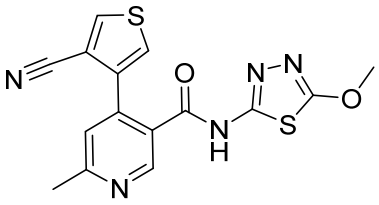
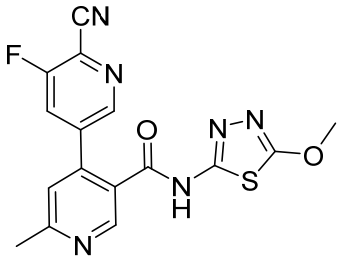
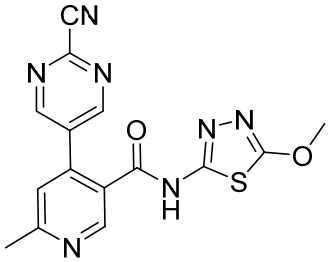
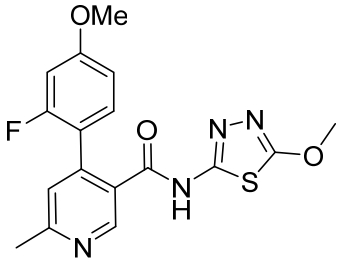
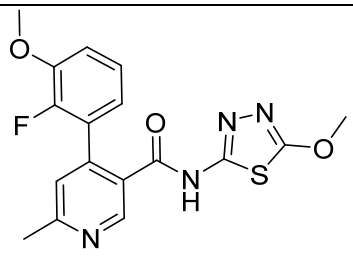
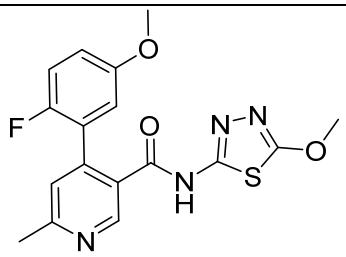
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
386		387	
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	

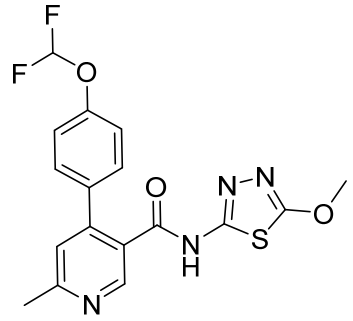
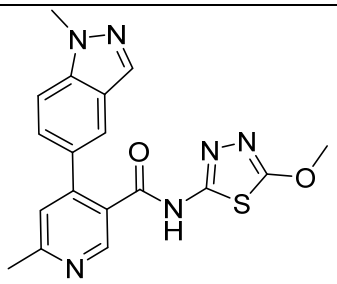
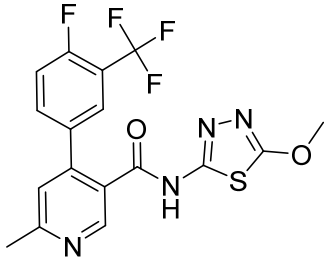
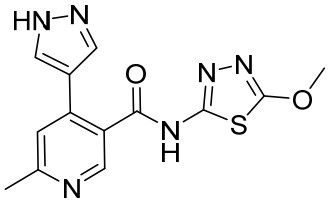
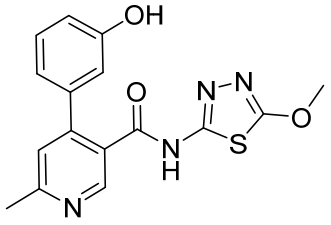
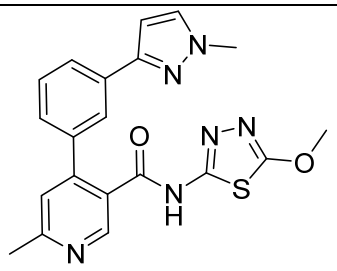
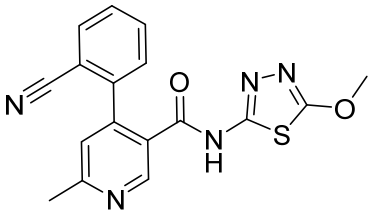
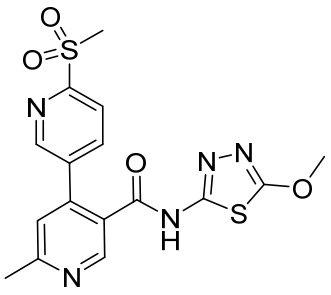
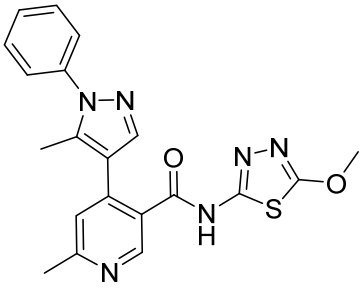
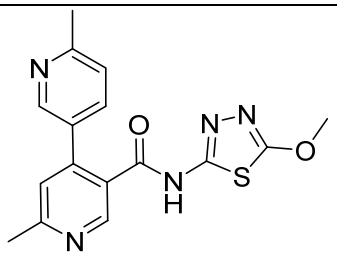
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
398		399	
400		401	
402		403	
404		405	
406		407	

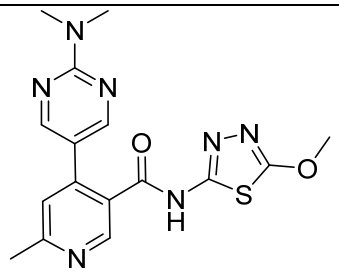
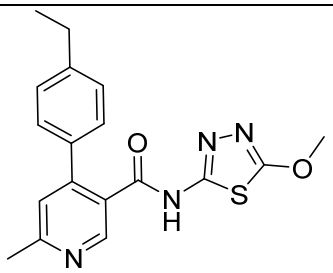
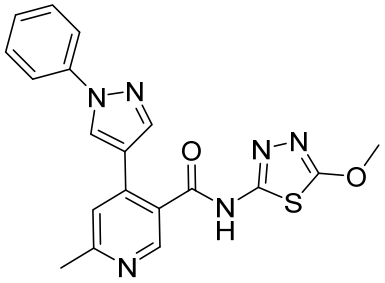
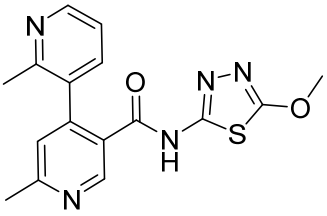
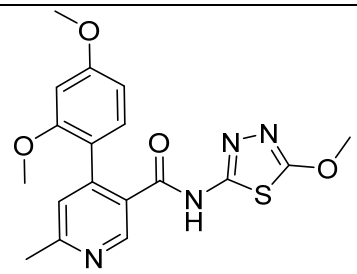
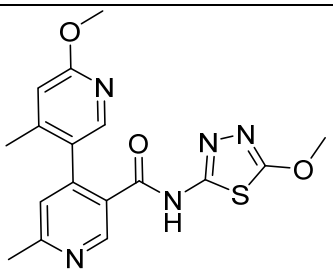
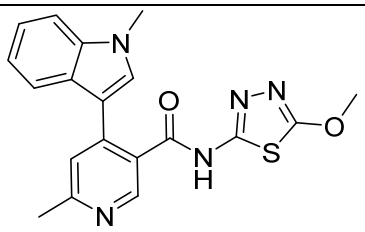
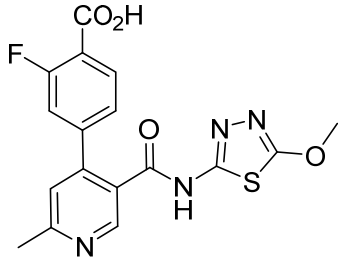
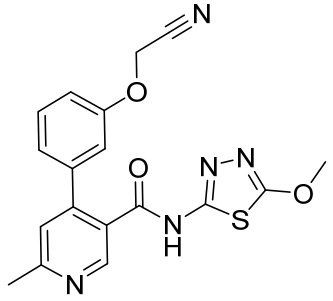
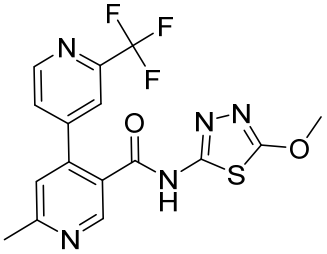
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
408		409	
410		411	
412		413	
414		415	
416		417	

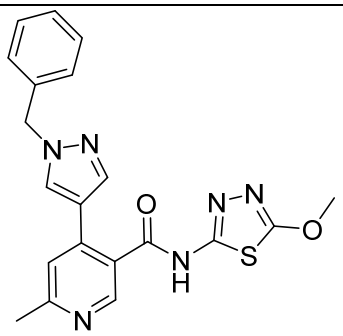
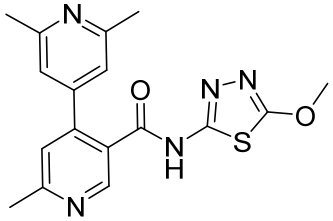
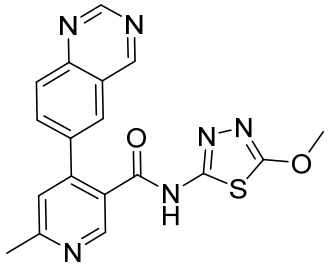
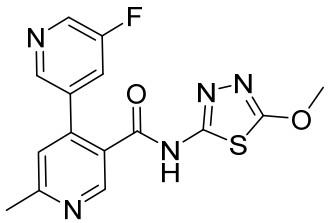
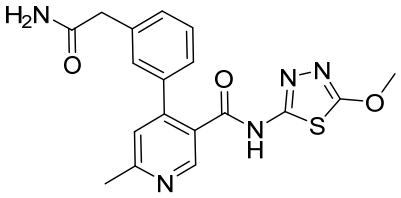
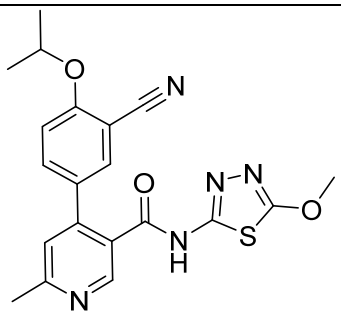
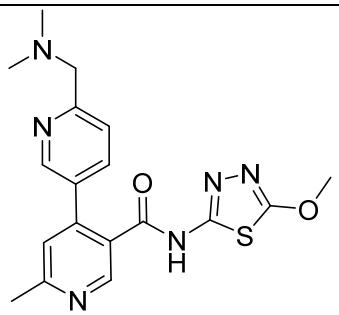
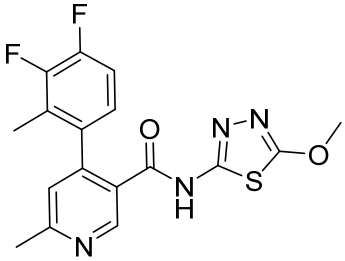
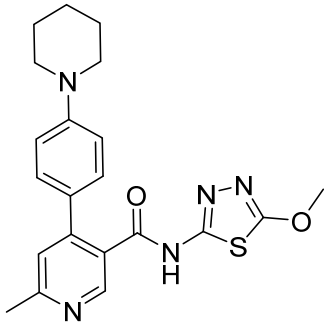
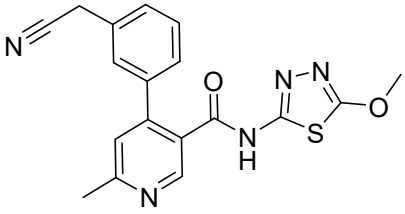
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
418		419	
420		421	
422		423	
424		425	
426		427	

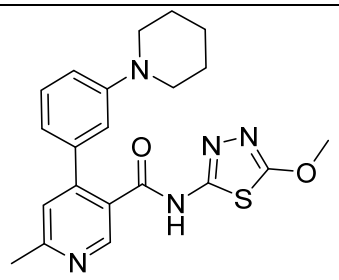
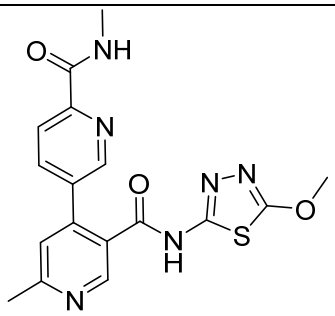
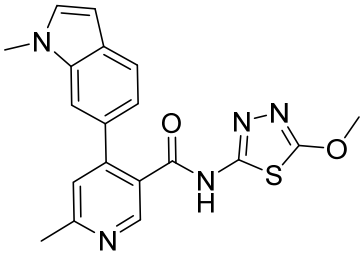
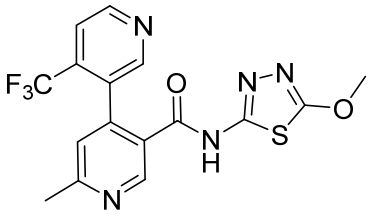
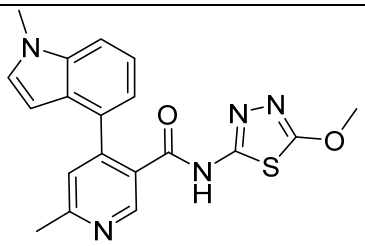
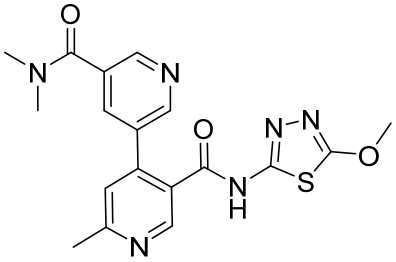
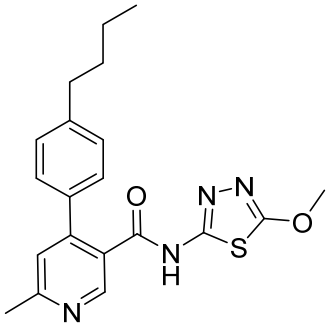
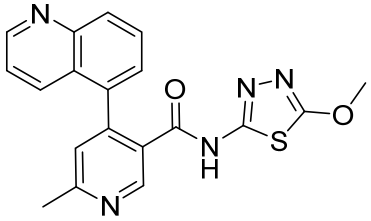
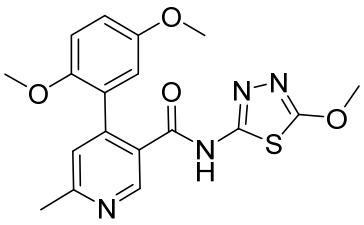
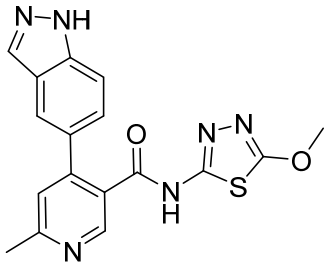
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	

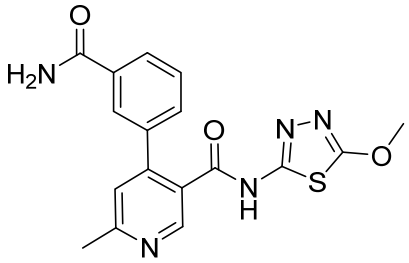
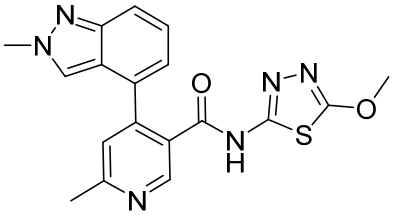
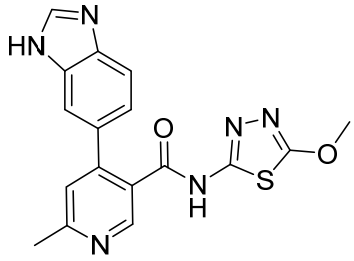
N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
438		439	
440		441	
442		443	
444		445	
446		447	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
448		449	
450		451	
452		453	
454		455	
456		457	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
458		459	
460		461	
462		463	
464		465	
466		467	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
468		469	
470		471	
472		473	
474		475	
476		477	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
478		479	
480		481	
482		483	
484		485	
486		487	

N.° de cpd	estructura	N.° de cpd	estructura
488		489	
490			

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos son un compuesto de la Tabla 1, Tabla 2 o de los Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos son un compuesto de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o los Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos son un compuesto de la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3.

En algunas modalidades, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos con un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2.

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos es un compuesto de la Tabla 1.

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos es un compuesto de la Tabla 2.

En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos es un compuesto de la Tabla 3.

En algunas modalidades, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos es un compuesto seleccionado de los ejemplos 86, 87, 89, 90, 96, 97, 106, 108, 111 y

113.

En algunas modalidades, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos es un compuesto seleccionado de los ejemplos 79 a 85, 88, 91 a 93, 100 a 105, 109, 112, 114 a 119, 122, 124 a 143 y 145 a 233

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden prepararse como se describe en la sección de ejemplos a continuación. Para aquellos compuestos sin descripciones sintéticas detalladas, se entiende que estos compuestos pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales descritos en el presente documento

Prueba

La capacidad de los compuestos de la divulgación para inhibir Polθ se puede medir como se describe en el ensayo biológico a continuación.

Composición farmacéutica

Los compuestos de la Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se proporcionan en el presente documento, pueden estar en la forma de composiciones adecuadas para la administración a un sujeto. En general, tales composiciones son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en los métodos de la presente invención; así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto para practicar los métodos y usos terapéuticos descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para que sean compatibles con el método o la vía de administración previstos; en el presente documento se exponen vías de administración ejemplares. Además, las composiciones farmacéuticas pueden usarse en combinación con otros agentes o compuestos terapéuticamente activos, como se describe en el presente documento, para tratar las enfermedades, los trastornos y las afecciones contempladas en la presente divulgación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo (p. ej., un

compuesto de la Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este) pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, trozos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microesferas o elixires.

Los comprimidos, cápsulas y similares contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos, cápsulas y similares. Estos excipientes pueden incluir diluyentes, agentes de granulación, agentes de desintegración, agentes aglutinantes y agentes de lubricación.

Los comprimidos, cápsulas y similares adecuados para la administración oral pueden estar sin recubrimiento o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de este. Tales excipientes incluyen agentes en suspensión, agentes de dispersión y los humectantes. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite. Los aceites adecuados son conocidos en la técnica. Las suspensiones pueden contener otros agentes, tales como un agente espesante o agente de endulzamiento.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. En el presente documento se ejemplifican los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticas también pueden tener forma de emulsiones de medio oleoso en agua. Los agentes emulsionantes adecuados son conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas típicamente comprenden un compuesto

terapéuticamente eficaz de un compuesto de una Fórmula I o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, a mero título enunciativo, antioxidantes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes de dispersión, disolventes, cargas, agentes de volumen, detergentes, tampones, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una o más de una serie de excipientes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas contempladas en el presente documento.

Las inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, también pueden utilizarse para al compuesto de la Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéutica aceptable de este dado a conocer en el presente documento durante un periodo de tiempo definido. Las inyecciones de depósito suelen tener una base sólida o aceitosa y, por lo general, comprenden al menos uno de los componentes de la formulación expuestos en el presente documento. Un experto en la materia está familiarizado con las posibles formulaciones y usos de las inyecciones de depósito.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. La suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión mencionados en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, que son conocidos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I), o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden también administrarse en la forma de supositorios para la administración rectal o en spray para administración nasal o inhalación. Los supositorios se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son conocidos en la técnica.

Todos los compuestos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden utilizarse en todos los métodos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden usarse en todos los métodos para el tratamiento y/o la prevención de todas las enfermedades o trastornos que se describen en el presente documento. Por lo tanto, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en

el presente documento son para usar como medicamentos.

Vías de administración

Los compuestos de la Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y composiciones que contienen lo mismo pueden administrarse de cualquier manera adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen la oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, subcutánea (por ejemplo, inyección o implante), intraperitoneal, intracisternal, intraarticular, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa) e intracerebroventricular), nasal, vaginal, sublingual, intraocular, rectal, tópica (por ejemplo, transdérmica), bucal y por inhalación. Las inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, también pueden utilizarse para administrar los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéutica aceptable de estos durante un periodo de tiempo definido. Algunas modalidades de la presente invención contemplan la administración oral.

Tratamiento combinado

La presente invención contempla el uso de compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos en combinación con uno o más agentes terapéuticos activos (p. ej., agentes quimioterapéuticos) u otras modalidades profilácticas o terapéuticas (p. ej., la radiación). En tal terapia de combinación, los diversos agentes activos tienen de manera frecuente diferentes mecanismos de acción complementarios. Tal terapia de combinación puede ser especialmente ventajosa al permitir una reducción de la dosis de uno o más de los agentes, reduciendo o eliminando así los efectos adversos asociados con uno o más de los agentes. Adicionalmente, tal terapia de combinación puede tener un efecto terapéutico o profiláctico sinérgico sobre la enfermedad, trastorno o afección subyacente.

Como se usa en el presente documento, “combinación” pretende incluir terapias que pueden administrarse por separado, por ejemplo, formuladas por separado para una administración separada (p. ej., como se podría proporcionar en un equipo), y terapias que se pueden administrar juntas en una sola formulación (es decir, una “coformulación”).

En determinadas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran o aplican secuencialmente, p. ej., donde se administra un agente antes de que se administre a uno o más agentes. En otras

modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran simultáneamente, p. ej., donde se administran dos o más agentes en, o aproximadamente, al mismo tiempo; los dos o más agentes pueden estar presentes en dos o más formulaciones separadas o combinarse en una única formulación (es decir, una coformulación). Independientemente de si los dos o más agentes se administran secuencialmente o simultáneamente, se considera que se administran en combinación para los propósitos de la presente divulgación.

Los compuestos de Fórmula (I), o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se pueden utilizar en combinación con al menos otro agente (activo) de cualquier modo apropiado bajo las circunstancias. En una modalidad, el tratamiento con al menos un agente activo y al menos un compuesto de Fórmula (I), o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se mantiene durante un periodo de tiempo. En otra modalidad, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (p. ej., cuando el sujeto se encuentra estable), mientras que el tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se mantiene en un esquema posológico constante. En una modalidad más, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (p. ej., cuando el sujeto se encuentra estable), mientras que el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este se reduce (p. ej., una dosis más baja, dosificación menos frecuente o esquema de tratamiento más corto). En otra modalidad más, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (p. ej., cuando el sujeto se encuentra estable) y el tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se incrementa (p. ej., una dosis más alta, dosificación más frecuente o esquema de tratamiento más prolongado). En otra modalidad más, el tratamiento se mantiene con al menos un agente activo y el tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se reduce o interrumpe (p. ej., una dosis más baja, dosificación menos frecuente o esquema de tratamiento más corto). En otra modalidad más, el tratamiento con al menos un agente activo y el tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se reduce o se interrumpe (p. ej., una dosis más baja, dosificación menos frecuente o esquema de tratamiento más corto).

La presente divulgación proporciona métodos para tratar el cáncer con un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, al menos, otro agente terapéutico o de diagnóstico.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con al menos otro agente terapéutico. En algunas modalidades, el otro agente terapéutico es un inhibidor de transducción de señales (STI) quimioterapéutico.

En determinadas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar el cáncer que comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la transducción de señales (STI) para lograr la supresión aditiva o sinérgica del crecimiento tumoral. Como se usa en el presente documento, el término “inhibidor de la transducción de señales” se refiere a un agente que inhibe selectivamente uno o más pasos en una vía de señalización. Los agentes implicados en la inmunomodulación también se pueden utilizar en combinación con uno o más compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, descritos en el presente documento para la supresión del crecimiento tumoral en pacientes con cáncer.

En determinadas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar el cáncer que comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, descrito en el presente documento en combinación con agentes quimioterapéuticos.

Los agentes quimioterapéuticos también incluyen agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, tales como los anti-estrógenos. En determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende la administración de una hormona o un agente hormonal relacionado.

La presente divulgación también contempla el uso de los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, descritos en el presente documento en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitarios. El gran número de alteraciones genéticas y epigenéticas que caracteriza a todos los cánceres proporciona un conjunto diverso de antígenos que el sistema inmunitario puede utilizar para distinguir las células tumorales de sus contrapartes normales. En el caso de las células T, la amplitud final (p. ej., las concentraciones de la producción o proliferación de la citocina) y la calidad (p. ej., el tipo de respuesta generada inmunitaria, tal como el patrón de la producción de citocina) de la respuesta, la cual se inicia a través del reconocimiento del antígeno por parte del receptor de células (TCR), se regula por un equilibrio entre las señales coestimuladoras e inhibidoras

(puntos de control inmunitario). En condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunitario son cruciales para la prevención de la autoinmunidad (es decir, para el mantenimiento de la autotolerancia) y también para la protección de los tejidos contra los daños cuando el sistema inmunitario responde a una infección patógena. Los tumores, siendo un mecanismo inmunitario importante de resistencia, pueden desregular la expresión de las proteínas del punto de control inmunitario. Ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen, a mero título enunciativo, CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, TIM3, LAG3, OX40, 41BB, VISTA, CD96, TGF□, CD73, CD39, A2AR, A2BR, IDO1, TDO2, arginasa, B7-H3, B7-H4. También se contemplan moduladores celulares de la inmunidad contra el cáncer. Los ejemplos de tales moduladores incluyen, a mero título enunciativo, células T receptoras de antígenos quiméricos, células T infiltrantes de tumores y células dendríticas.

La presente divulgación abarca sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Dosis

Los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, proporcionados en el presente documento se pueden administrar a un sujeto en una cantidad en función de, por ejemplo, el objetivo de la administración (p. ej., el grado de resolución conveniente); la edad, peso, sexo y estado de salud y físico del sujeto al cual se administra la formulación; la vía de administración; y la naturaleza de la enfermedad, del trastorno, de la afección o del síntoma de esta. El esquema posológico también puede tomar en consideración la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto adverso asociado con los agentes que están siendo administrados. Las cantidades y los regímenes de dosificación eficaces pueden determinarse fácilmente, por ejemplo, a partir de ensayos de seguridad y de escalado de dosis, estudios *in vivo* (por ejemplo, modelos animales) y otros métodos conocidos por el artesano experto.

En general, los parámetros de dosificación dictan que la cantidad de dosis sea inferior a una cantidad que podría ser irreversiblemente tóxica para el sujeto (la dosis máxima tolerada (MTD)) y no inferior a una cantidad necesaria para producir un efecto medible en el sujeto. Dichas cantidades se determinan, por ejemplo, mediante los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al ADME, teniendo en cuenta la vía de administración y otros factores.

Una dosis eficaz (ED) es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta

terapéutica o el efecto deseado en alguna fracción de los sujetos que la toman. La “dosis media eficaz” o ED_{50} de un agente es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o el efecto esperado en el 50% de la población a la que se administra. Aunque la ED_{50} se utiliza habitualmente como una medida de expectativa razonable del efecto de un agente, no es necesariamente la dosis que un médico podría considerar apropiada teniendo en cuenta todos los factores relevantes. Por tanto, en algunas situaciones, la cantidad eficaz es mayor que la ED_{50} calculada, en otras situaciones, la cantidad eficaz es menor que la ED_{50} calculada y, en otras situaciones, la cantidad eficaz es la misma que la ED_{50} calculada.

Además, una dosis eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal de este farmacéuticamente aceptable, como se proporciona en el presente documento, puede ser una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis a un sujeto, produce un resultado deseado en relación con un sujeto sano. Por ejemplo, para un sujeto con un trastorno específico, una dosis eficaz puede ser aquella que mejora un parámetro, medida, marcador de diagnóstico y similares de ese trastorno por al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90% o más del 90%, donde el 100% se define como el parámetro, la medida, el marcador de diagnóstico y similares que un sujeto normal exhibe.

En determinadas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, dados a conocer en el presente documento, pueden administrarse (p. ej., por vía oral) en concentraciones de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico esperado.

Para la administración de un agente oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos, cápsulas y similares que contengan de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo.

En determinadas modalidades, la dosificación del compuesto de Fórmula (I) o una

submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra contenida en una "forma farmacéutica unitaria". La frase "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente distintas, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes, de manera suficiente para producir el efecto esperado. Se apreciará que los parámetros de una forma farmacéutica unitaria dependerán del agente concreto y del efecto que se quiera conseguir.

Equipos

La presente invención también contempla equipos que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los equipos tienen generalmente la forma de una estructura física que almacena varios componentes, como se describe a continuación, y se pueden utilizar, por ejemplo, para practicar los métodos descritos anteriormente.

Un equipo puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dados a conocer en el presente documento (proporcionados, p. ej., en un recipiente estéril), que puede estar en forma de una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto. El compuesto de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede proporcionarse en una forma que se encuentre listo para su uso (p. ej., un comprimido o cápsula) o en una forma que requiera, por ejemplo, una reconstitución o dilución (p. ej., un polvo) antes de la administración. Cuando los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se encuentran en una forma que necesita ser reconstituida o diluida por un usuario, el equipo también puede incluir diluyentes (p. ej., agua estéril), tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables y similares, empaquetados con, o por separado de los compuestos de Fórmula (I) o una submodalidad o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Cuando se contempla la terapia combinada, el equipo puede contener los diversos agentes por separado o pueden estar ya combinados en el equipo. Cada componente del equipo puede estar contenido dentro de un envase individual, y todos los diversos envases pueden estar dentro de un solo paquete. Un equipo de la presente invención puede estar diseñado para las condiciones necesarias para mantener adecuadamente los componentes almacenados en este (p. ej., refrigeración o congelación).

Un juego puede contener una etiqueta o un prospecto que incluya información de identificación de los componentes en este e instrucciones para su uso (p. ej., parámetros de

dosificación, farmacología clínica del (de los) ingrediente(s) activo(s), incluidos el mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinámica, efectos adversos, contraindicaciones, etc.). Las etiquetas o los prospectos pueden incluir información del fabricante, tal como los números de lote y las fechas de caducidad. La etiqueta o el prospecto pueden estar, p. ej., integrados en la estructura física que almacena los componentes, contenidos por separado dentro de la estructura física, o fijados a un componente del equipo (p. ej., una ampolla, tubo o vial).

Además las etiquetas o prospectos pueden incluir, o estar incorporados, a un soporte legible por ordenador, tal como un disco (p. ej., disco duro, tarjeta, disco de memoria), un disco óptico tal como CD- o DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, cinta magnética, o medios de almacenamiento eléctrico tales como la RAM y la ROM o híbridos de estos tales como medios de almacenamiento magnético/óptico, medios FLASH o tarjetas de memoria. En algunas modalidades, las instrucciones reales no están presentes en el equipo, pero se proporcionan medios para obtener las instrucciones de una fuente remota, p. ej., a través de Internet.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos y referencias (Productos Intermedios) se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos que se presentan a continuación se hayan realizado, o que sean todos los experimentos que se pueden realizar. Debe entenderse que las descripciones ejemplares escritas en tiempo presente no fueron necesariamente realizadas, sino que las descripciones pueden ser realizadas para generar datos y similares de la naturaleza descrita en estas. Se hizo todo lo posible por garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es pesos moleculares promedio en peso, la temperatura se expresa en grados Celsius (°C), y la presión es o casi es atmosférica. Se utilizan abreviaturas estándar, incluidas las siguientes: THF= tetrahidrofurano; DIEA = diisopropiletilamina; EtOAc = acetato de etilo; NMP = N-metilpiridina, TFA = ácido trifluoroacético; DCM = diclorometano; Cs_2CO_3= carbonato de cesio; XPhos Pd G3 = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2- (2'-amino-1,1'-bifenil))paladio-(II)metanosulfonato; LiCl = cloruro de litio; $POCl_3$ = cloruro de fosforilo; PE = éter de petróleo; DMSO = dimetilsulfóxido; HCl = ácido clorhídrico; Na_2SO_4 = sulfato de sodio; DMF = dimetilformamida; NaOH = hidróxido de sodio; K_2CO_3 = carbonato de potasio; MeCN

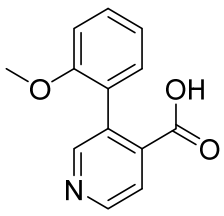
= acetonitrilo; BOC = *tert*-butoxicarbonilo; MTBE = éter *tert*-butílico de metilo; MeOH = metanol; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio; $NaBH_3CN$ = cianoborohidruro de sodio; EtOH = etanol; PCl_5 = pentacloruro de fósforo; NH_4OAc = acetato de amonio; Et_2O = éter; HOAc = ácido acético; Ac_2O = anhídrido acético; *i*-PrOH = isopropanol; NCS = N-clorosuccinimida; K_3PO_4 = fosfato de potasio; $Pd(dtbpf)Cl_2$ = 1,1'-Bis (di-*tert*-butilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II); $Zn(CN)_2$ = cianuro de zinc; $Pd(PPh_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); Et_3N = trietilamina; CuCN = cianuro de cobre; *t*-BuONO = nitrito de tert-butilo; HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-(bis(dimetilamino)metileno)-1H-1,2,3-triazolo(4,5-b)piridinio; DBU= 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno; $LiAlH_4$ = hidruro de litio y aluminio; NH_3 = amoniaco; H_2SO_4 = ácido sulfúrico; H_2O_2 = peróxido de hidrógeno; EDCI = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; DHP = dihidropirano; TsOH = ácido p-toluenosulfónico; FA = ácido fórmico; TCFH = hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametilcloroformamidinio; NMI = N-metilimidazol; $Pd(dppf)Cl_2$ = (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II); $Pd(dppf)Cl_2$-DCM = (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II), complejo con diclorometano.

Cuando no se determina la estereoquímica absoluta o relativa de uno o más de ejemplos, el texto del Ejemplo indica lo mismo. Las caracterizaciones informadas en estos ejemplos y las tablas de los compuestos ceden arbitrariamente la estereoquímica absoluta. Se entiende que el buen trabajo de rutina realizado por los expertos en la materia puede confirmar la estereoquímica absoluta para cada ejemplo relevante divulgado en el presente documento.

Ejemplos sintéticos

Producto Intermedio A

Ácido 3-(2-metoxifenil)piridin-4-carboxílico

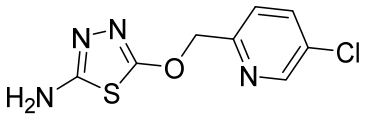


A una solución de ácido 3-bromopiridin-4-carboxílico (2,0 g, 9,9 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se le añadió ácido 2-metoxifenilborónico (2,3 g, 14,9 mmol), Na_2CO_3 (1,1 g, 9,9 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,1 g, 0,99 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla

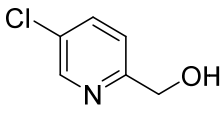
se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). La capa acuosa se acidificó a pH 6 con HCl (1 M). Se formó un sólido y la mezcla se filtró para producir ácido 3-(2-metoxifenil) piridin-4-carboxílico como un sólido de color blanco, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Producto Intermedio B

5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

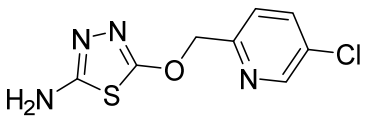


Paso 1. Preparación de (5-cloropiridin-2-il)metanol



A una solución de 5-cloropicolinato de metilo (95 g, 554 mmol) en MeOH (950 mL) se le añadió $NaBH_4$ (42,0 g, 1,11 mol) en porciones a 0 ºC. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H_2O. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió 6 N HCl hasta que el pH de la solución fue de 1 ~ 2. La temperatura de la solución fue de 0 a 10 °C. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. Se añadió NaOH 6 N hasta que el pH de la solución fue de 8 ~ 10. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (158 g) como un aceite de color amarillo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2. Preparación de 5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

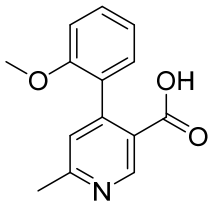


A una solución de NaH (65,7 g, 1,64 mol, 60,0% de pureza) en THF (1,20 L) se le añadió una solución de (5-cloropiridin-2-il)metanol (158 g, 1,10 mol) en THF (400 mL) a 5 °C gota a gota. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h. Luego, se le añadió 2-amina-5-bromo-1,3,4-tiadiazol (237 g, 1,31 mol) en porciones a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 4 h.

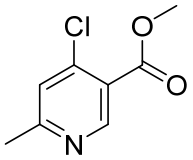
La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y la suspensión se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. Los sólidos se recogieron y se diluyeron con MeOH. La suspensión se agitó a 80 °C durante 2 h. Los sólidos se recogieron para producir 5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (57,6 g, rendimiento del 21%) como un sólido de color gris.

Producto Intermedio C

Ácido 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotínico

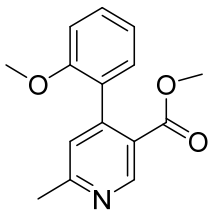


Paso 1 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo



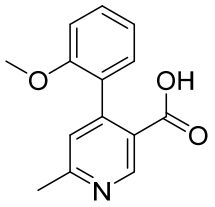
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (5,0 g; 29,1 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregaron gota a gota metanol (10 mL) y (diasometil)trimetilsilano (29 mL; 58,3 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80,0 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (4,5 g, 81%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_8ClNO_2$) $(M+1)^+$; 186,0; hallado 186,0.

Paso 2 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 2,69 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (819,0 mg, 5,39 mmol) en 1,4-Dioxano (1 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,2 mL), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (591,0 mg, 0,81 mmol) y carbonato de potasio (1,1 g, 8,08 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con acetato etílico y se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~35% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (700,0 mg, 98%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}NO3$) $(M + 1)^+$ 258,1; hallado 258,0.

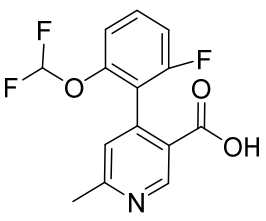
Paso 3 ácido 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotínico



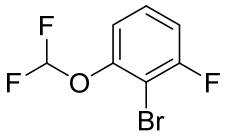
A una solución agitada de ácido 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (400,0 mg, 1,56 mmol) en metanol (3 mL) se agregaron agua (3 mL) e hidróxido de sodio (249,0 mg; 6,22 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico a un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (342,0 mg, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}NO_3$) $(M+1)^+$, 244,1; hallado 244,0.

Producto Intermedio D

Ácido 4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-6-metilnicotínico

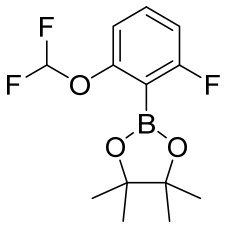


Paso 1: 2-bromo-1-(difluorometoxi)-3-fluorobenceno



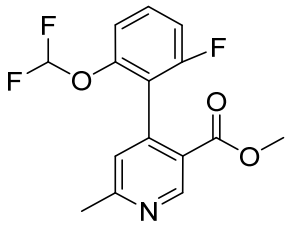
A una solución agitada de 2-bromo-3-fluorofenol (25,00 g, 130,89 mmol) en DMF (100,00 mL) y H_2O (10 mL) se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (16,95 g, 130,89 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida con acetato de etilo al 0~10% en éter de petróleo para obtener 2-bromo-1-(difluorometoxi)-3-fluorobenceno (12,2 g, 34,8%) como un aceite blanco. MS (ESI) calculada para ($C_7H_4BrF_3O$) $(M + 1)^+$, 240,9, hallado 241,0.

Paso 2: 2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



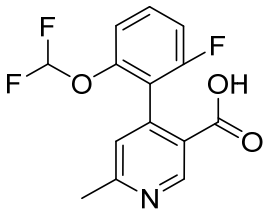
A una solución desgasificada de 2-bromo-1-(difluorometoxi)-3-fluorobenceno (3,00 g, 12,44 mmol) en dioxano (15,00 mL) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (0,91 g, 1,245 mmol), B_2Pin_2 (6,30 g, 24,89 mmol) y KOAc (2,44 g, 24,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida con acetato de etilo al 0~10% en éter de petróleo para obtener 2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,3 g, 46,01%) como un sólido verde.

Paso 3: 4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo



A una solución desgasificada de 2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,00 g, 10,41 mmol) en dioxano (15,00 mL) y agua (3mL) se añadió 4-cloro-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,93 g, 10,39 mmol), K_2CO_3 (4,32 g, 31,25 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (762,00 mg, 1,041 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo para obtener 4-(2-difluorometoxi-6-fluorfenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (700 mg, 19%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}F_3NO_3$) $(M+1)^+$, 312,1; hallado 312,0.

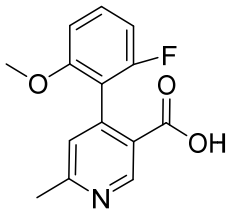
Paso 4: Ácido 4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorfenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico



A una solución agitada de 4-(2-difluorometoxi-6-fluorfenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (470,00 mg; 1,51 mmol) en THF (3,00 mL) y agua (3 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (253,68 mg; 6,040 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y luego se diluyó en agua. El residuo se acidificó con HCl (1 *N*) hasta alcanzar un pH ~6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorfenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico (370 mg, 82,4%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{10}F_3NO_3$) $(M+1)^+$, 298,1; hallado 298,0.

Producto Intermedio E

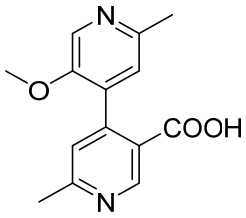
ácido 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metilnicotínico



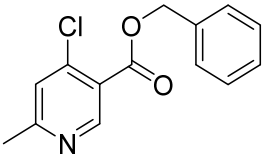
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos para el Producto Intermedio C, Paso 2 y 3 empleando 3-bromoisonicotinato de metilo y ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico para producir ácido 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metilnicotínico como un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Producto Intermedio F

Ácido 5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico

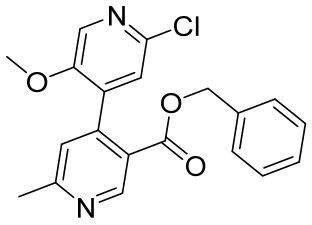


Paso 1 4-cloro-6-metilnicotinato de bencilo



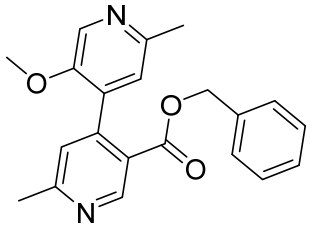
A una mezcla de ácido 4-cloro-6-metilpiridin-3-carboxílico (10,00 g, 58,3 mmol) y Cs_2CO_3 (37,98 g, 116,6 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió bromuro de bencilo (14,95 g, 87,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0 ~ 30% en éter de petróleo para producir 4-cloro-6-metilnicotinato de bencilo (12,94 g, 84,8%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 262,0, hallado 262,1.

Paso 2 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de bencilo



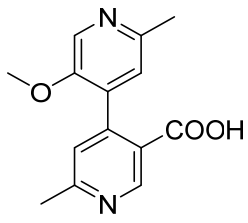
A una mezcla desgasificada de 4-cloro-6-metilpiridin-3-carboxilato de metilbencilo (6,00 g, 22,926 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-4-il-borónico (4,30 g, 22,926 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (9,51 g, 0,069 mmol) y $Pd(DtBPF)Cl_2$ (1,49 g, 2,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0 ~ 50% en éter de petróleo para producir 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de bencilo (4 g, 47,3%) como un aceite de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{17}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 369,1, hallado 369,0.

Paso 3 5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de bencilo



A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-metoxi-6-metil-(4,4-bipiridina)-3-carboxilato de bencilo (4,00 g, 10,845 mmol) y K_2CO_3 (4,50 g, 33,0 mmol) en DME (30 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,79 g, 1,0 mmol) y trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,50 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa con acetonitrilo al 5 ~ 70% en agua para producir 5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de bencilo (2,8 g, 74,1%) como un aceite de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}N_2O_3$) $(M+1)^+$, 349,1, hallado 349,0.

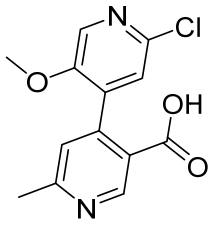
Paso 4 Ácido 5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico



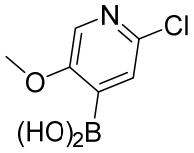
A una mezcla de 5-metoxi-2,6-dimetil-(4,4-bipiridin)-3-carboxilato de bencilo (2,80 g; 8,037 mmol) en THF (20,00 mL) se agregó Pd/C (2,80 g; 10%). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró al vacío para obtener ácido 5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico (2,5 g; crudo) en forma de sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{14}N_2O_3$) $(M+1)^+$, 259,1, hallado 259,0.

Producto Intermedio G

ácido 2-cloro-5-metoxi-6-metil-(4,4-bipiridina)-3-carboxílico



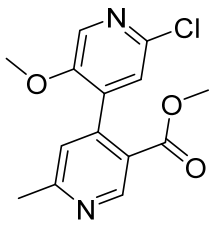
Paso 1: Ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-4-ilborónico



A una solución agitada de 2-cloro-5-metoxipiridina (10,0 g; 69,65 mmol) en THF (500 mL) se le agregó LDA (14,9 g; 139,30 mmol) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. A continuación, se agregó borato de triisopropilo (26,2 g; 139,30 mmol) a la mezcla mencionada antes a 78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se neutralizó con HCl (2 *N*) y se agitó a temperatura

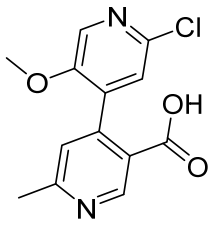
ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-4-ilborónico (9 g; 68,9%) en forma de sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_6H_7BClNO_3$) $(M+1)^+$, 188,0; hallado, 188,0.

Paso 2: 2-cloro-5-metoxi-6-metil-(4,4-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución desgasificada de 4-cloro-6-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (700 mg; 3,77 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-4-ilborónico (918 mg; 4,90 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (2 mL) se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (275 mg; 0,37 mmol) y K_2CO_3 (1563 mg; 11,31 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida con 0~60% de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 2-cloro-5-metoxi-6-metil-(4,4-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (220 mg, 19,9%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 293,1; hallado, 293,1.

Paso 3: ácido 2-cloro-5-metoxi-6-metil-(4,4-bipiridina)-3-carboxílico

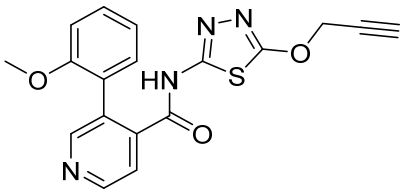


A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridin]-3-carboxilato de metilo (220 mg; 0,75 mmol) en THF (2 mL) y agua (2 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (126 mg; 3,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó a 3 de pH con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para formar ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-

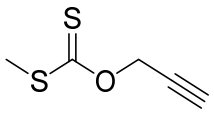
(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico (160 mg; 76,3%) en forma de sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 279,0; hallado, 279,0.

Ejemplo 1

3-(2-metoxifenil)-N-(5-(prop-2-in-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida

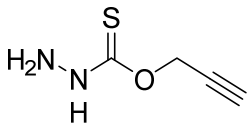


Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-(prop-2-in-1-ilo)



A una solución agitada de alcohol propargílico (15,00 g, 267,551 mmol, 1,00 equiv) en THF (200 mL) se agregó NaH (12,84 g, 321,062 mmol, 1,20 equiv, 60%) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó CS_2 (24,45 g; 0,321 mmol; 1,2 equiv.) gota a gota a 0 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min más a 0 ºC seguido de MeI (45,57 g; 0,321 mmol; 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción resultante se neutralizó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (solución acuosa) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 100 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (20:1) para obtener (metilsulfanil) (prop-2-in-1-iloxi) metanotiona como un aceite marrón.

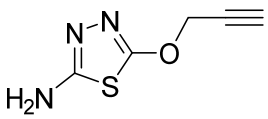
Paso 2 O-(prop-2-in-1-il) hidrazinocarbotioato



A una solución/mezcla agitada de (metilsulfanil) (prop-2-in-1-iloxi) metanotiona (25,00 g, 170,975 mmol, 1,00 equiv) en MeOH se le añadió (metilsulfanil) (prop-2-in-1-iloxi) metanotiona (25,00 g, 170,975 mmol, 1,00 equiv) por gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30min a temperatura ambiente. La mezcla

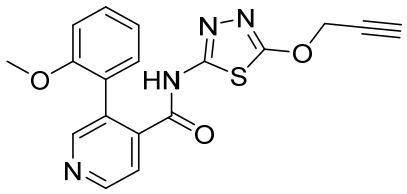
resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. Esto provocó (((prop-2-in-1-iloxi) metanotioil)amino)amina (23 g, 95,08%) como un aceite marrón.

Paso 3 5-(prop-2-in-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de (((prop-2-in-1-iloxi) metanotioil)amino)amina (23,00 g, 176,692 mmol; 1,00 equivalente) y TEA (35,76 g; 353,384 mmol; 2 equivalente) en MeOH se agregó BrCN (22,46 g; 212,030 mmol; 1,2 equivalente) en porciones a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto se precipitó mediante la adición de EtOAc. Esto provocó 5-(prop-2-in-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (7,8 g, 26,46%) como un sólido blancuzco.

Paso 4: 3-(2-metoxifenil)-N-(5-(prop-2-in-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida



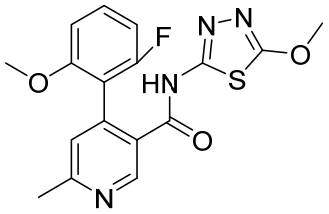
A una solución agitada del Producto Intermedio A (5,00 g, 0,22 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (8,45 g, 0,65 mmol, 3,00 equiv) en DMF (150 mL) se le agregó HATU (9,94 mg, 0,26 mmol, 1,20 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le agregó 5-(prop-2-in-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3,38 g, 0,22 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (450 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x200 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2cl_2/MeOH (40:1). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa, con las siguientes condiciones: columna, gel de C18 sílice; fase móvil, MeCN en agua, 0% al 50% del gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para producir 3-(2-metoxifenil)-N-(5-(prop-2-in-1-

iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida (5,01 g, 61,84%) como un sólido naranja.

LC-MS: *m/z* 367 $(M+H)^+$; H-NMR: ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ8,68 -8,67 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 - 7,64 (d, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,11 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

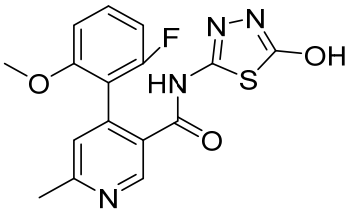
4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridina-3-carboxamida



A una mezcla de 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (33,1 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió el Producto Intermedio E (55,0 mg, 0,21 mmol) y NMI (36,3 mg, 0,44 mmol). Se añadió gota a gota una solución de TCFH (64,9 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (1 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 20 g que se eluyó con 5%~60% de acetonitrilo en agua para obtener 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridina-3-carboxamida (47,1 mg, 58%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 375,1; hallado 375,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)

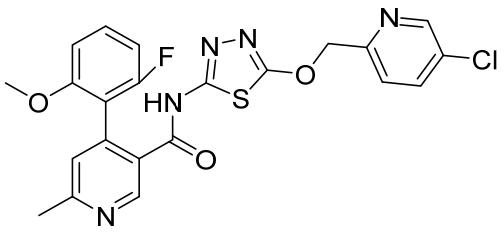
Ejemplo 3

4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



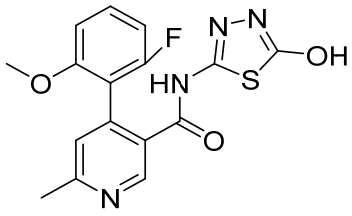
Paso 1: N-(5-((5-cloropiridina-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-fluoro-6-

metoxifenil)-6-metilnicotinamida



A una mezcla del Producto Intermedio B (111,4 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió el Producto Intermedio E (100,0 mg, 0,38 mmol) y NMI (66,0 mg, 0,80 mmol). Se añadió de gota a gota una solución de TCFH (118,1 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (1 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 15%~60% de acetonitrilo en agua dentro de 30 minutos para obtener N-(5-((5-cloropiridina-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metilnicotinamida (170,0 mg, 91%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{17}ClFN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 486,1, hallado 486,0.

Paso 2: 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

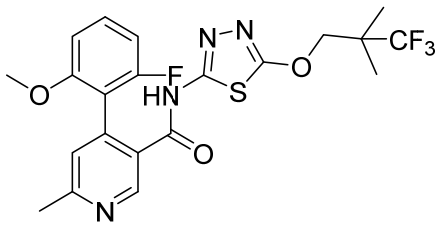


Una solución de N-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxamida (170,0 mg, 0,35 mmol) en HCl concentrado (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se concentrara al vacío. El residuo se basificó con $NH_3{\cdot}H_20$ a un pH de 9~10. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 mm 5 um; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10 B a 40 B en 8 min; 220 nm; RT: 7,23 min) para obtener 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (56,4 mg, 44%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}FN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 361,1; hallado 361,0.

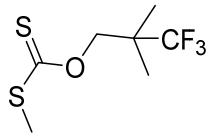
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,95-6,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 4

4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metil-N-(5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina-3-carboxamida

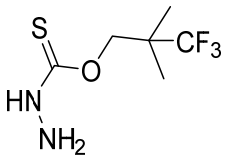


Paso 1 (metilsulfanil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotiona



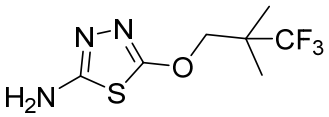
A una solución desgasificada de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (100,0 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se añadió NaH (34,0 mg, 1,41 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó CS_2 (81,0 mg, 1,00 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C durante 20 min. Luego se agregó MeI (150,0 mg, 1,05 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~45% en agua en 30 min para producir (metilsulfanil) (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotiona (160,0 mg, 97%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para $(C_7H_{11}F_3N_2OS)(M + 1)^+$, 234,0; hallado 234,0.

Paso 2 (((3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotioil)amino)amina



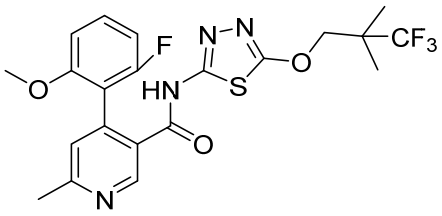
A una solución agitada de (metilsulfanil) (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotiona (160,0 mg, 0,70 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $NH_2NH_2.H_2O$ (34,0 mg, 0,70 mmol) gota por gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar (((3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotioil)amino)amina (150,0 mg, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para $(C_6H_{11}F_3N_2OS)(M + 1)^+$, 217,1; hallado 217,1.

Paso 3 5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4 tiadiazol-2-amina



A una mezcla de (((3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)metanotioil)amino)amina (150,0 mg, 0,70 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió TEA (140,0 mg, 1,39 mmol) y BrCN (81,0 mg, 0,76 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (140,0 mg, en bruto) como un sólido rosa. MS (ESI) calculada para $(C_7H_{10}F_3N_3OS)(M + 1)^+$, 242,1; hallado 242,1.

Paso 4 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metil-N-(5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina-3-carboxamida

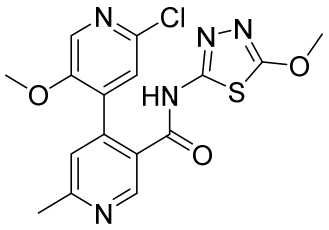


A una mezcla de 5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50,0 mg, 0,21 mmol) y del Producto Intermedio E (54,0 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se añadió NMI

(68,0 mg, 0,83 mmol) y TCFH (87,0 mg, 0,31 mmol) a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 mm × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 42% B a 57% B en 8 min; UV: 254 nm) para proporcionar 4-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metil-N-(5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina-3-carboxamida (23,2 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}F_4N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 485,1; hallado, 485,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_d$*6*) δ 12,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 5

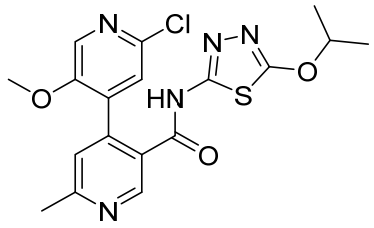
2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



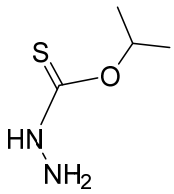
A una mezcla del Producto Intermedio G (50,0 mg, 0,17 mmol) en MeCN (1 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (28,2 mg, 0,21 mmol) y NMI (30,9 mg, 0,37 mmol). Una solución de TCFH (55,3 mg; 0,19 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 10%~60% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il) -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (34,7 mg, 33%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 392,0, hallado 392,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 6

2'-cloro-N-(5-isopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

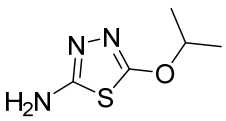


Paso 1: ((isopropoximetanotioil)amino)amina



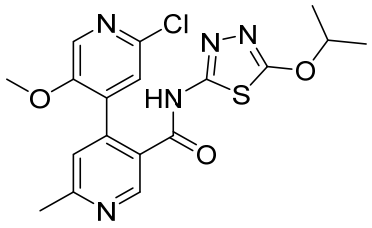
Una mezcla de isopropoxi(potasiosulfanil)metanotiona (1,0 g, 5,73 mmol) e hidrazina (200,0 mg, 5,61 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar ((isopropoximetanotioil)amino)amina (800,0 mg, en bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2: 5-isopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una mezcla de ((isopropoximetanotioil)amino)amina (400,0 mg, 2,98 mmol) y TEA (603,2 mg, 5,96 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió BrCN (173,6 mg, 1,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 15%~90% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 5-isopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (79,0 mg, 16%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_5H_9FN_3OS$) $(M+1)^+$, 160,0, hallado 160,0.

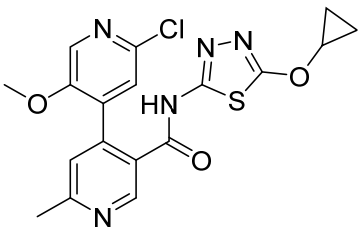
Paso 3: 2'-cloro-N-(5-isopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



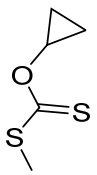
A una mezcla del Producto Intermedio G (80,0 mg, 0,28 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió 5-isopropoci-1,3,4-tiadiazol-2-amina (59,4 mg, 0,37 mmol) y NMI (49,4 mg, 0,60 mmol). Una solución de TCFH (88,6 mg; 0,31 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 15%~65% de acetonitrilo en agua dentro de 30 min para obtener 2'-cloro-N-(5-isopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il) -5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (29,4 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 420,0, hallado 420,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_d$*6*) δ 12,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 7

2'-cloro-N-(5-ciclopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



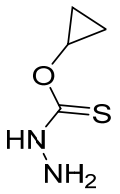
Paso 1 ciclopropoxi(metilsulfanil)metanotiona



A una mezcla de ciclopropanol (1,0 g, 17,21 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (1,4 g, 34,40 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla

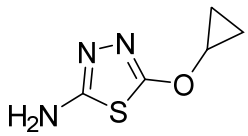
anterior se añadió CS_2 (1,9 g, 25,82 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se añadió MeI (3,7 g, 25,82 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir ciclopropoxi (metilsulfanil)metanotiona (2,0 g, en bruto) como un aceite amarillo.

Paso 2 N-amino-1-ciclopropoximetanotiona



A una mezcla de ciclopropoxi (metilsulfanil)metanotiona (1,5 g, 10,11 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió hidrazina (389,1 mg, 12,14 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir N-amino-1-ciclopropoximetanotiona (2,4 g, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_4H_8N_2OS$) $(M-1)^+$, 133,0, hallado 133,0

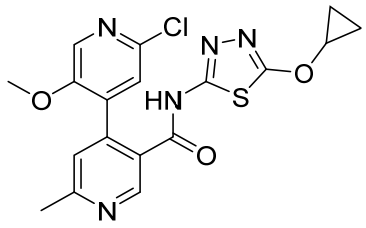
Paso 3 5-ciclopropoxi -1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una mezcla de N-amino-1-ciclopropoximetanotiona (1,5 g, 11,34 mmol), TEA (2,3 g, 22,69 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron BrCN (1,3 g, 12,48 mmol), la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir el bruto. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 15%~90% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 5-ciclopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (400,0 mg, 22% en tres pasos) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_5H_7N_3OS$) $(M+1)^+$, 158,0; hallado, 158,0.

Paso 4 2'-cloro-N-(5-ciclopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-

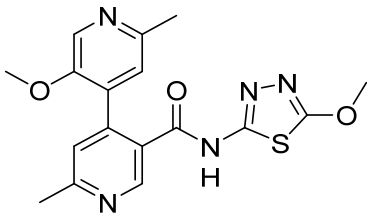
3-carboxamida



A una mezcla del Producto Intermedio G (100,0 mg, 0,35 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 5-ciclopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (84,6 mg, 0,53 mmol) HATU (204,6 mg, 0,53 mmol) Y DIEA (139,1 mg, 1,07 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm X 150 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25% B a 40% B en 8 min, 40% B a 95% B en 9 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 10 min; Longitud de la onda: 254 nm; RT (min) :7,80) pro producir 2'-cloro-N-(5-ciclopropoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (54,6 mg, 36%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 418,0, hallado 418,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,91-0,77 (m, 4H).

Ejemplo 8

5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2', 6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

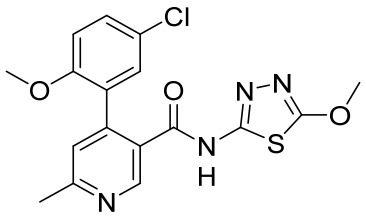


A una mezcla de 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (60,9 mg, 0,46 mmol) en DMF (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) se añadieron el Producto Intermedio F (100,0 mg, 0,38 mmol) y el NMI (95,0 mg, 1,16 mmol). Una solución de TCFH (163,0 mg; 0,58 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna C18 de 40 g, eluida con acetonitrilo al 5~30% en agua dentro de 30 min para producir 5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-t hiadiazol-2-il)-2', 6 dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-

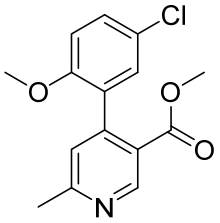
carboxamida (124,0 mg, 85%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 372,1; hallado, 372,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 9

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

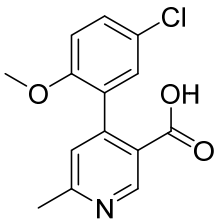


Paso 1 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato



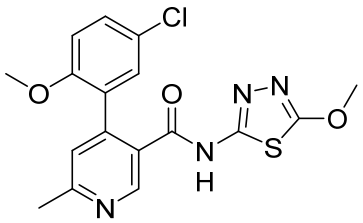
A una solución desgasificada de 4-cloro-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (600,0 mg, 3,23 mmol) y ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico (905,0 mg, 4,85 mmol) en dioxano (6 mL) y se añadió agua (2 mL) y $Pd(PPh_3)_4$ (375,0 mg, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (1,3 g, 9,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno antes de concentrarse al vacío. El residuo en bruto se disolvió en una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~50% en agua en 45 min para producir 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (730,0 mg, 76%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 292,1; hallado, 292,0.

Paso 2 ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico



A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (100,0 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (58,0 mg, 1,38 mmol) y agua (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se acidificó a pH 7 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico (93,0 mg, en bruto) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 278,1; hallado, 278,1.

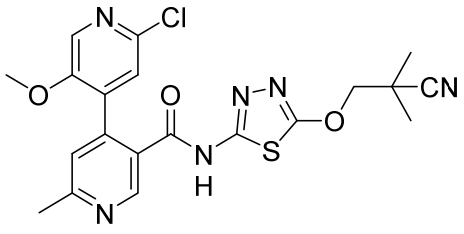
Paso 3 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



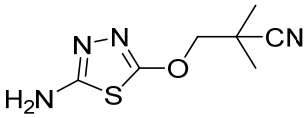
A una mezcla de 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (57,0 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (93,0 mg, 0,36 mmol) y NMI (89,0 mg, 1,08 mmol). Una solución de TCFH (111,0 mg; 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~40% en agua en 45 min para producir 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (91,3 mg, 64%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 391,0, hallado 391,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 10

2'-cloro-N-(5-(2-ciano-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

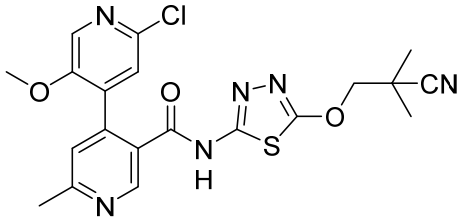


Paso 1: 3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo



A una solución de NaH (303,0 mg, 7,57 mmol, 60%) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo (500,0 mg, 5,04 mmol) en Tetrahidrofurano (2 mL) gota a gota a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (908,0 mg, 5,04 mmol) a 0 °C en nitrógeno. Luego la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó al añadir agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash que se aplicó a una columna C18 de 80 g que se eluyó con acetronilo 5~70% en agua dentro de los 30 min para obtener 3-((5-amina-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanenitrilo (50,0 mg; 5%) como un sólido amarillo MS (ESI) calculada para ($C_7H_{10}N_4OS$) (M+1)+; 199,1; hallado, 199,2.

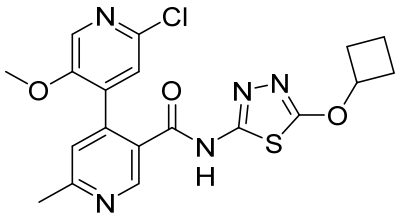
Paso 2: 2'-cloro-N-(5-(2-ciano-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



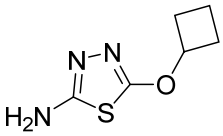
A una solución del Producto Intermedio G (70,0 mg, 0,25 mmol) y 3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo (50,0 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió DIEA (98 mg, 0,76 mmol) y HATU (142,5 mg, 037 mmol) a 20 °C .La solución resultante se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyendo con 5~60% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-cloro-N-(5-(2-ciano-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (51,6 mg, 43%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$; 459,1; hallado, 459,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Ejemplo 11

2'-cloro-N-(5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

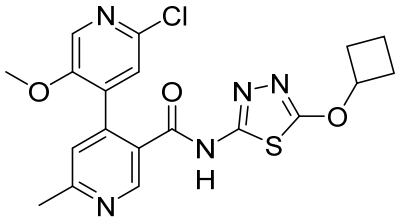


Paso 1 5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución de NaH (416,0 mg, 10,40 mmol, 60%) en tetrahidrofurano (THF) (5 mL) se añadió ciclobutanol (500,0 mg, 6,93 mmol) de a gotas a 0 °C. La solución resultante se agitó luego a 0 °C durante 30 min en nitrógeno. A la solución anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,3 g; 6,93 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCN (1 mL) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetato etílico al 0~50% en éter de petróleo en 30 min para producir 5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (140,0 mg, 12%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_9N_3$ OS) $(M + 1)^+$, 172,1, hallado 172,1.

Paso 2: 2'-cloro-N-(5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

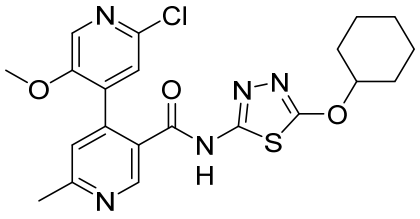


A una solución del Producto Intermedio G (146,0 mg, 0,53 mmol) en acetonitrilo (1 mL)

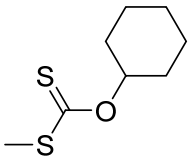
se añadieron 5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (90,0 mg, 0,53 mmol) y NMI (216,0 mg, 2,63 mmol). A la mezcla anterior se añadió TCFH (162,0 mg, 0,58 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5~50% de acetonitrilo en agua dentro de los 30 min para obtener 2'-cloro-N-(5-ciclobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (24,7 mg; 11%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M + 1)^+$, 432,1; hallado, 432,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53-7,34 (m, 2H), 5,22-5,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,59-2,18 (m, 4H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 12

2'-cloro-N-(5-(ciclohexiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



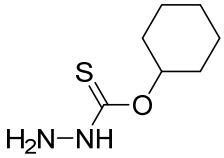
Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-ciclohexilo



A una mezcla desgasificada de NaH (200,0 mg, 4,99 mmol, 60%) en tetrahidrofurano se añadió ciclohexanol (500,0 mg, 4,99 mmol) gota por gota a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se añadió CS_2 (570,0 mg, 7,49 mmol) gota por gota a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió MeI (1,1 mg, 7,49 mmol) gota a gota a la mezcla anterior a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), que se eluyó con acetato de

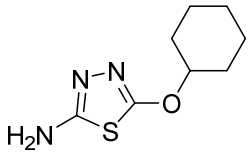
etilo al 0~10% en éter de petróleo en 20 min para producir S-metil carbonoditioato de O-ciclohexilo (400,0 mg, 42%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{14}OS$) $(M+1)^+$, 191,0; hallado 191,1.

Paso 2 hidrazinacarbotioato de O-ciclohexilo



A una solución agitada de S-metil carbonoditioato de O-ciclohexilo (400,0 mg; 2,10 mmol) en metanol (4 mL) se agregó hidrazina (126,1 mg, 3,15 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir hidrazinacarbotioato de O-ciclohexilo (320,1 mg, en bruto) como un aceite blanco. MS (ESI) calculada para ($C_7H_{14}N_2OS$) $(M+1)^+$, 175,1; hallado 175,1.

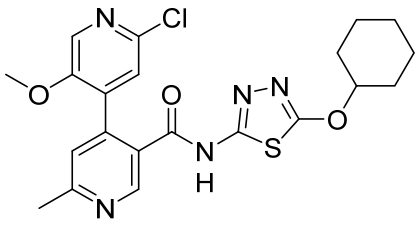
Paso 3 5-(ciclohexiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de hidrazinacarbotioato de O-ciclohexilo (320,0 mg; 1,84 mmol) en metanol (4 mL) se agregaron TEA (372,0 mg; 3,67 mmol) y BrCN (270,0 mg; 2,57 mmol) a 23 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash que se aplicó una columna de gel de sílice de 20 g, purificada con Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluida con acetato de etilo al 0~30% en éter de petróleo dentro de 25 min para dar 5-(ciclohexil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (220,0 mg, 57%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{13}N_3$ OS) $(M + 1)^+$, 200,1, hallado 200,1.

Paso 4 2'-cloro-N-(5-(ciclohexiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-

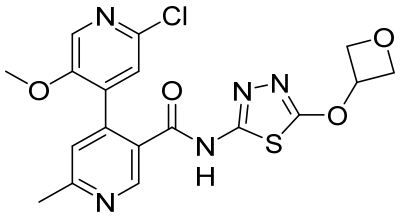
bipiridina)-3-carboxamida



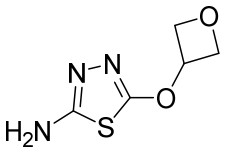
A una mezcla del Producto Intermedio G (280,1 mg, 1,01 mmol) en N,N-Dimetilformamida (2 mL) se añadió 5-(ciclohexiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200,0 mg, 1,01 mmol) y 1-metilimidazol (247,2 mg, 3,01 mmol). A lo anterior se añadió una solución de TCFH (310,0 mg, 1,10 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~50% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-cloro-N-(5-(ciclohexiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (240,1 mg, 52%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 460,1, hallado 460,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,45-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 13

2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

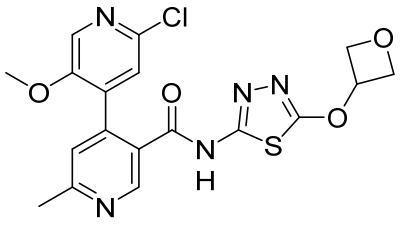


Paso 1 5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de NaH (405,2 mg, 10,12 mmol, 60%) en tetrahidrofurano (8 mL) se agregó oxetan-3-ol (500,1 mg, 6,75 mmol) at 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,2 g, 6,75 mmol) en nitrógeno Luego la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1,5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~20% en agua en 20 min para producir 5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (112,2 mg, 9%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_5H_7N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 174,0; hallado, 174,0.

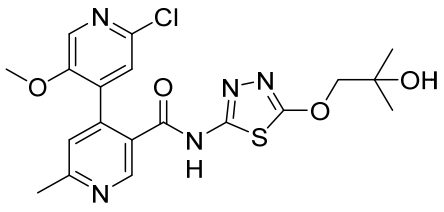
Paso 2 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



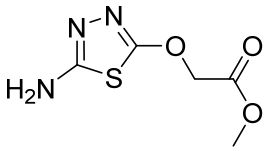
A una solución de 5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100,0 mg; 0,58 mmol) en N,N-Dimetilformamida (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agregaron el Producto Intermedio G (161,2 mg; 0,58 mmol) y 1-metilimidazol (142,2 mg; 1,73 mmol). A lo anterior se añadió una solución de TCFH (178,3 mg, 0,64 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h bajo nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluida con acetonitrilo al 5~40% en agua dentro de 30 min para dar 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (65,3 mg, 25%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 434,1; hallado, 434,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,72-5,62 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 14

2'-cloro-N-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

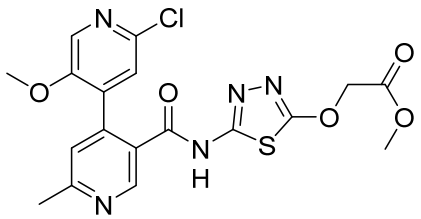


Paso-1: 2-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)acetato de metilo



A una solución desgasificada de 2-hidroxiacetato de metilo (3,0 g; 33,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó NaH (2,0 g; 50,0 mmol; 60%) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora en nitrógeno. A la solución anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,0 g; 33,3 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó luego a 0 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase normal que se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g, purificada mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 0~66% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 30 min para obtener 2-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)acetato de metilo (418,0 mg; 6%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_5H_7N_3O_3S$) $(M+1)^+$, 190,0; hallado, 190,0.

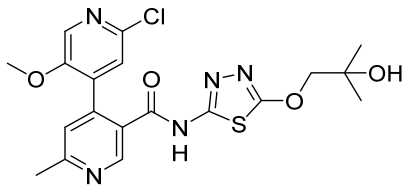
Paso 2: 2-((5-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)acetato de metilo



A una mezcla agitada de 2-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi) acetato de metilo (200,0 mg, 1,06 mmol) en- N,N-Dimetilformamida (2 mL) se añadieron secuencialmente el Producto Intermedio G (295,0 mg, 1,06 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (347,0 mg, 4,23 mmol). Una

solución de TCFH (445,0 mg; 1,59 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó a este a 23 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~34% de acetonitrilo en agua dentro de los 30 min para obtener 2-((5-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)acetato de metilo (350,0 mg; 72%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 450,1; hallado, 450,1.

Paso 3: 2'-cloro-N-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

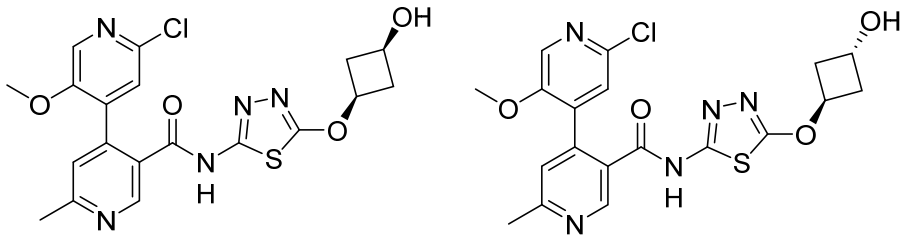


A una solución desgasificada de metil 2-((5-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)acetato de metilo (100,0 mg; 0,22 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (0,3 mL, 0,90 mmol, 3 N en THF) gota por gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (4 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 38% B a 55% B en 8 min, 55% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 10 min, 95% B a 38% B en 11 min, 38% B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (min): 7; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de pruebas: 5) para obtener 2'-cloro-N-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (41,7 mg, 41%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 450,1; hallado, 450,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

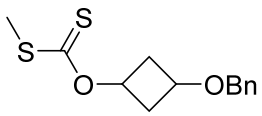
Ejemplos 15 y 16

2'-cloro-N-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-

bipiridina)-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

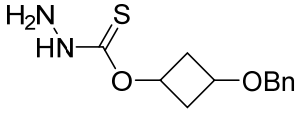


Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil)



A una solución de NaH (242 mg, 6,06 mmol, 60%) en THF (5 mL) se añadió una solución de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol. (900 mg, 5,06 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min. A la mezcla anterior se añadió CS_2 (576 mg, 7,59 mmol) gota a gota a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 20 min. A continuación, se añadió MeI (1,07 mg, 7,59 mmol) a la mezcla anterior gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en amil acetato (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~82% de acetato de etilo en éter de petróleo en 35 min para obtener S-metil carbonoditioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil) (940 mg, 69%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{16}O_2S_2$) $(M+1)^+$, 269,06, hallado 269,06.

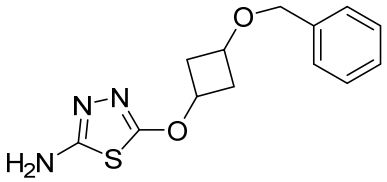
Paso 2 hidrazinacarbotioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil)



A una mezcla de S-metil carbonoditioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil) (940 mg, 3,50 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió hidrazina (241 mg, 3,80 mmol, 80%). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se diluyó con agua.

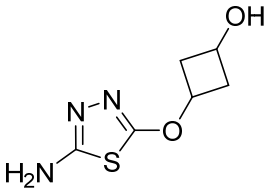
La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir hidrazinacarbotioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil) (830 mg, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{16}N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 253,09; hallado, 253,09.

Paso 3 5-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una mezcla de hidrazinacarbotioato de O-(3-(benciloxi)ciclobutil) (860 mg, 3,40 mmol) y Et_3N (689 mg, 6,81 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió BrCN (394 mg, 3,74 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. La reacción se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0~55% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 35 min para obtener 5-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (410 mg; 43%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{15}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 278,09; hallado, 278,09.

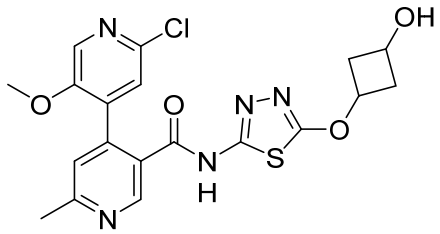
Paso 4: 3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol



A una solución agitada de 5-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (320 mg, 1,154 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió BBr_3 (0,545 mL, 5,77 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyendo con 5~35% de acetonitrilo

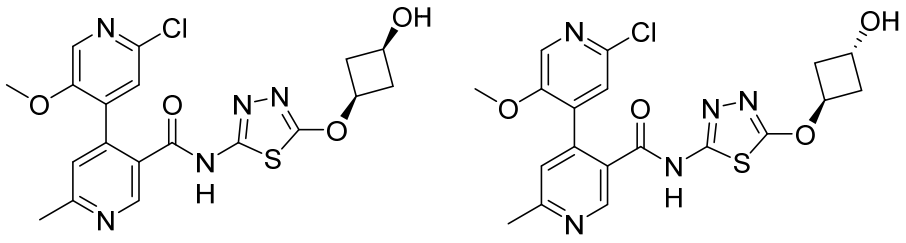
en agua en 25 min para obtener 3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol (105 mg, 48%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_9N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 188,04; hallado, 188,04.

Paso 5 2'-cloro-N-(5-(3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 3-((5-amina-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol (100 mg , 0,534 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se añadieron 1-metilimidazol (0,213 mL, 2,67 mmol), el Producto Intermedio G (149 mg, 0,534 mmol), y TCFH (165 mg, 0,588 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (0,5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~42% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener 2'-cloro-N-(5-(3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (50 mg, 19%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,1; hallado, 448,1.

Paso 6 2'-cloro-N-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



La mezcla de compuestos (50 mg) se disolvió en DMF (7 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna OBD XBridge Prep Fenil, 19 × 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH-----Preparativa; Tasa de flujo: 25 mL/min; gradiente: 40% B a 50% B en 12 min, 50% B a 95%

B en 12,2 min, 95% B a 95% B en 14 min, 95% B a 5% B en 14,2 min, 5% B a 5% B en 16 min; Longitud de onda: 254 nm, Volumen de inyección: 0,6 mL; Número de pruebas: 11) para producir 2'-cloro-N-(5-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (18,8 mg, 37,1% de rendimiento) como un sólido blanco y 2'-cloro-N-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (5,8 mg, 11,43% de rendimiento) como un sólido blanco.

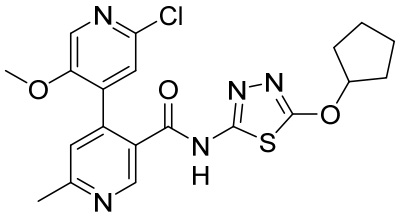
2'-cloro-N-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,1; hallado, 448,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H).

2'-cloro-N-(5-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,1; hallado, 448,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,29-5,25 (m, 2H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H).

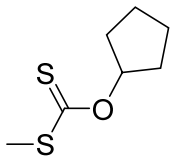
Se resintetizó 2'-cloro-N-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida siguiendo el procedimiento anterior utlizando (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol como material de inicio para confirmar la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 17

2'-cloro-N-(5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

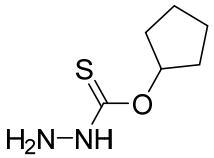


Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-ciclopentilo



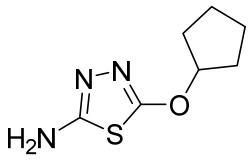
A una solución desgasificada de ciclopentanol (500 mg, 5,80 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (2 mL) se añadió NaH (464 mg, 11,61 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 30 min. A la solución anterior se añadieron secuencialmente CS^2 (0,525 mL, 8,71 mmol) y MeI (0,544 mL, 8,71 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante luego se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~30% en éter de petróleo en 25 min para producir S-metil carbonoditioato de O-ciclopentilo (972 mg, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_7H_{12}OS_2$) $(M+1)^+$, 177,0, hallado 177,0.

Paso 2 hidrazinacarbotioato de O-ciclopentilo



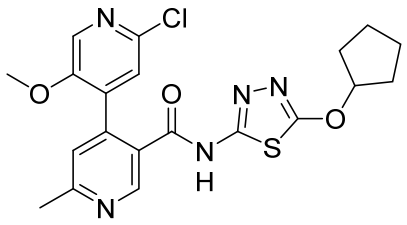
A una solución agitada de S-metil carbonoditioato de O-ciclopentilo (970 mg, 5,50 mmol) en metanol (5 mL) se añadió N2H4·H2O (344 mg, 5,50 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir hidrazinacarbotioato de O-ciclopentilo (826 mg, en bruto) como un aceite amarillo. El procedimiento en bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) calculada para ($C_6H_{12}N_2OS$) $(M+1)^+$, 161,11; hallado, 161,1.

Paso 3 5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinacarbotioato de O-ciclopentilo (826 mg, 5,15 mmol) en etanol (5 mL) se agregaron TEA (0,719; 5,15 mmol) y BrCN (546 mg; 5,15 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0~50% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 30 min para obtener 5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (627 mg; 44% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_7H_{11}N_3$ OS) (M + 1)$^+$, 185,1, hallado 185,1.

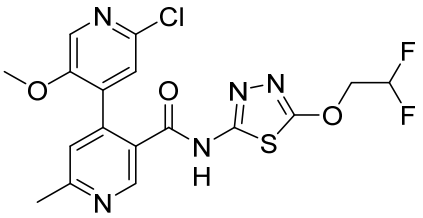
Paso 4 2'-cloro-N-(5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



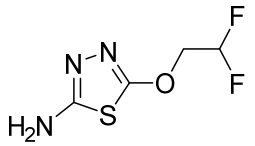
A una solución agitada del Producto Intermedio H (301 mg, 1,080 mmol) y 5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200 mg, 1,080 mmol) en ACN (2 mL) y N,N-Dimetilformamida (1 mL) se añadieron 1-metilimidazol (0,430 mL, 5,40 mmol) y TCFH (333 mg, 1,188 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción (3 mL) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 34% B a 50% B en 8 min, 50% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 6; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 5) para obtener 2'-cloro-N-(5-(ciclopentiloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (51,7 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco, MS (ESI) calculado para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_3S$) (M+1)$^+$, 446,1, hallado 446,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,29 – 5,28 (m, 1H) , 3,63 (s, 3H), 2,58 – 2,51 (m, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,85 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,59 (m, 4H).

Ejemplo 18

2'-cloro-N-(5-(2,2-difluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

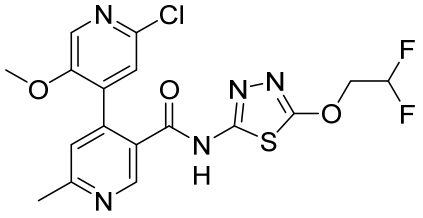


Paso 1 5-(2,2-difluroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de 2,2-difluroetan-1-ol (1 g, 12,19 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,975 g, 24,38 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó durante 30 min bajo nitrógeno. A continuación, se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,63 g, 14,63 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0~5 °C durante 30 min. La mezcla resultante se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se eluyó con acetonitrilo al 5~36% en agua en 20 min para obtener 5-(2,2-difluroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (330 mg, 12%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_4H_5F_2N_3OS$) $(M+1)^+$, 182,0; hallado, 182,1.

Paso 2 2'-cloro-N-(5-(2,2-difluroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

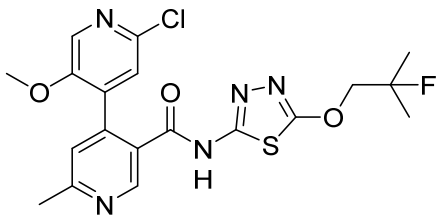


A una solución del Producto Intermedio G (250 mg, 0,897 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó secuencialmente NMI (221 mg, 2,69 mmol), 5-(2,2-difluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-

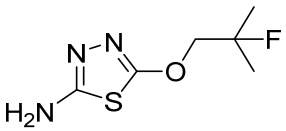
amina (244 mg, 1,346 mmol) y TCFH (302 mg, 1,076 mmol) a 23 °C y se agitó a 30 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se aplicó una columna C18 de 40 g que se eluyó con 5%~53% de acetonitrilo en agua dentro de los 22 min para obtener 2'-cloro-N-(5-(2,2-difluroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (34,9 mg; 9%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}Cl_2N_5O_3S$) $(M + 1)^+$ 442,0; hallado 442,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO– $_6$) δ 13,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,65-6,25 (m, 1H), 4,85-4,62 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 19

2'-cloro-N-(5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxamida

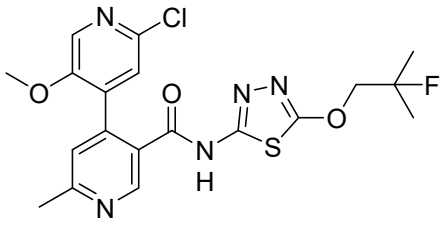


Paso 1: 5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de 2-fluoro-2-metilpropan-1-ol (600,0 mg, 6,52 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (313,0 mg, 7,82 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,4 g, 7,82 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~50% en agua en 20 min para producir 5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (150,0 mg, 25%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_{10}FN_3OS$) $(M+1)^+$, 192,2; hallado, 192,1.

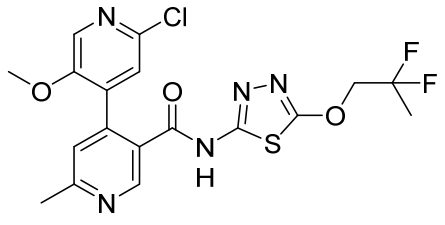
Paso 2: 2'-cloro-N-(5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxamida



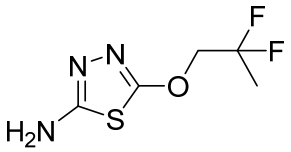
A una solución agitada de 5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (130,0 mg; 0,68 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregaron Producto Intermedio G (189,0 mg; 0,68 mmol) y 1-metilimidazol (278,8 mg; 3,40 mmol). A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (191,0 mg; 0,68 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción (4 mL) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH-----Preparativa; Tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 50% B a 70% B en 8 min. 70% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,2) para obtener 2'-cloro-N-(5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (142,0 mg, 46%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S$) $(M + 1)^+$, 452,1, hallado 452,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 4,48 (t, *J* = 20,8 Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,67 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); 1,39 (s, 3H).

Ejemplo 20

6'-cloro-N-(5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-metoxi-6-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxamida

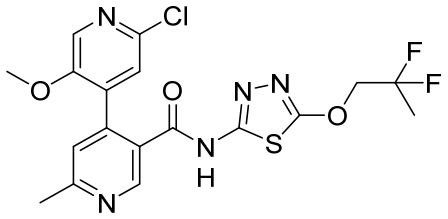


Paso 1: 5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de 2,2 difluoropropan-1-ol (1,0 g, 10,41 mmol) y en THF seco (10 mL) se añadió una solución de hidruro (0,8 g, 20,82 mmol) en porciones a 0 ˚C y se agitó durante 30 min. Después se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,8 g, 10,41 mmol) a la mezcla anterior a 0 ˚C . La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~36% en agua en 20 min para producir 5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (300,0 mg, 9%) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_5H_7F_2N_3OS$) $(M+1)^+$, 196,0, hallado 196,0

Paso 2: 6'-cloro-N-(5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-metoxi-6-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxamida

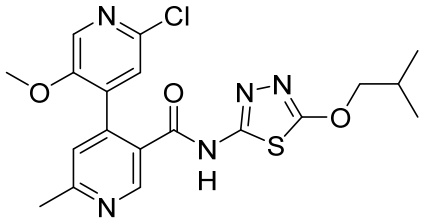


A una solución del Producto Intermedio G (200,0 mg, 0,71 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregó secuencialmente 1-metil-1H-imidazol (206,0 mg, 2,51 mmol), 5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (140,0 mg, 0,71 mmol)) y TCFH (201,0 mg, 0,71 mmol) a 20 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna 30 × 150 mm, 5 um; Fse Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 44 % B a 58 % B en 8 min, 58 % B a 95 % B en 8,2 min, 95 % B a 95 % B en 9,5 min, 95 % B a 2 % B en 11 min, 2 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 0,7 mL; Número de pruebas: 3) para obtener 2'-cloro-N-(5-(2,2-difluoropropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (24,7 mg, 7%) como un

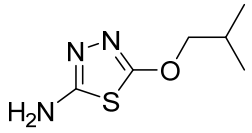
sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClF_2N_5O_3S$) $(M+1)^+$; 456,0; hallado, 456,0, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,74 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 21

2'-cloro-N-(5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

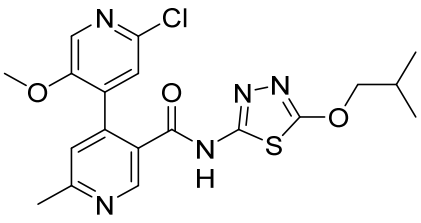


Paso 1: 5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de 2-metilpropan-1-ol (1,0 g, 13,49 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió NaH (540,0 mg, 13,49 mmol, 60%) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 40 min. A la mezcla anterior se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,4 g; 13,49 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g eluida con acetato de etilo al 0~40% en éter de petróleo dentro de 30 min para obtener 5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (25,0 mg, 1%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_{11}N_3OS$) $(M+1)^+$, 174,1; hallado, 174,0.

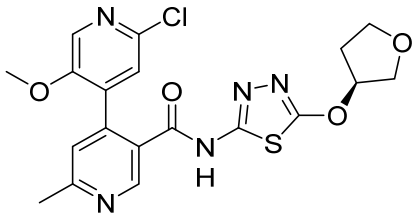
Paso 2: 2'-cloro-N-(5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

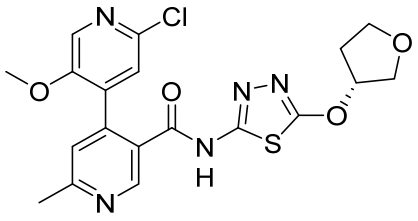


A una solución del Producto Intermedio G (40,0 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadieron 5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (24,0 mg, 0,14 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (58,0 mg, 0,71 mmol). Una solución de TCFH (60,0 mg; 0,21 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~45% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 2'-cloro-N-(5-isobutoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (21,1 mg, 45%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 434,1, hallado 434,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15 -2,03 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

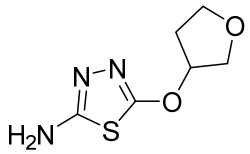
Ejemplos 22 y 23

(S)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida





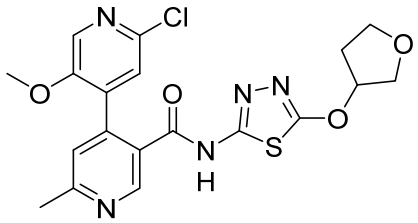
Paso 1 5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de tetrahidrofurano-3-(1,0 g, 11,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) en porciones 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla

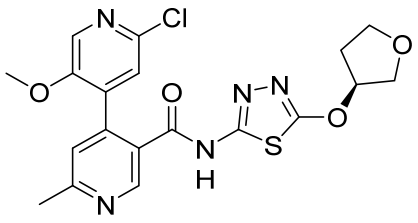
anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,0 g, 11,35 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2,5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~30% en agua en 30 min para producir 5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg, 3%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_9N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 188,1, hallado 188,2.

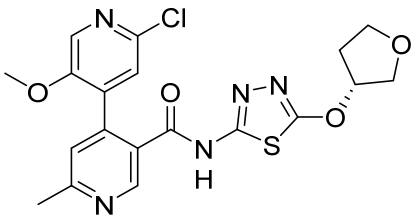
Paso 2 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg; 0,43 mmol) en N,N-Dimetilformamida (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agregaron el Producto Intermedio G (119,0 mg; 0,43 mmol) y 1-metilimidazol (175,0 mg; 2,13 mmol). A lo anterior se añadió una solución de TCFH (132,0 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla resultante se disolvió en DMF (3 mL) purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 17 % B a 35 % B en 8 min, 35 % B a 95 % B en 8,2 min, 95 % B a 95 % B en 9,5 min, 95 % B a 5 % B en 11 min, 5 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,3; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 8) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (100,0 mg; 49%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 448,0; hallado, 448,0.

Paso 3 (S)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida





El compuesto racémico (99,0 mg) se separó mediante HPLC quiral preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRAL ART Celulosa-SC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex--HPLC, Fase Móvil B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% B a 50% B en 15,5 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 9,82; RT2(min): 13,73; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 1 mL; Número de pruebas: 8) para obtener (S)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (24,3 mg; 24%) como un sólido blanco con tiempo de retención en 9,82 min y (R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (20,9 mg; 21%) como un sólido blanco con tiempo de retención a 13,73 min.

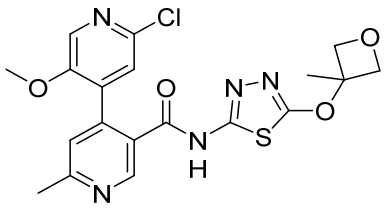
(S)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,0, hallado 448,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 3H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H).

(R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,0, hallado 448,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H).

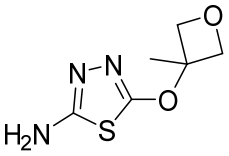
(R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida se sintetizó utlizando el procedimiento anterior con (R)-tetrahidrofurano-3-ol como material de inicio para confirmar la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 24

2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

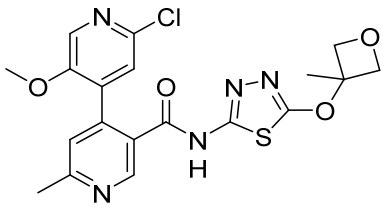


Paso 1: 5-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución desgasificada de 3-metiloxetan-3-ol (500,0 mg, 5,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió hidruro de sodio (340,0 mg, 8,51 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,0 g, 5,67 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g eluida con acetato de etilo al 0~90% en éter de petróleo dentro de 40 min para obtener 5-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (35,0 mg, 1%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_9N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 188,0; hallado, 188,0.

Paso 2: 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

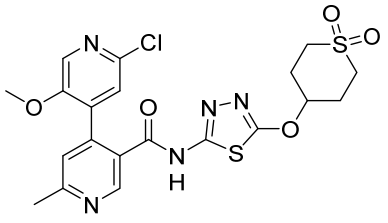


A una solución agitada de 5-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (60,0 mg, 0,32 mmol) y al Producto Intermedio G (93,0 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) se agregó secuencialmente 1-metilimidazol (131,2 mg, 1,60 mmol) y TCFH (90,0 mg, 0,32 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se

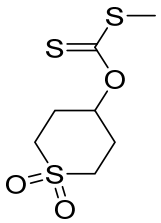
disolvió en acetronitrilo (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 544% de acetonitrilo en agua dentro de los 25 min y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 30% B en 8 min. 30% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,85) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((3-metiloxietan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (30,0 mg; 20%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para $(C_{19}H_{18}ClN_5O_4S)$ $(M+1)^+$, 448,1; hallado, 448,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Ejemplo 25

2'-cloro-N-(5-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



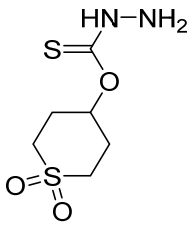
Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)



A una solución desgasificada de 4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido (300,0 mg, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL) se añadió NaH (160,0 mg, 4,00 mmol, 60%) en porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se añadió CS_2 (228,0 mg, 3,0 mmol) 0 °C bajo nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 20 min. A la mezcla anterior se añadió MeI (426,0 mg, 3,0 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas

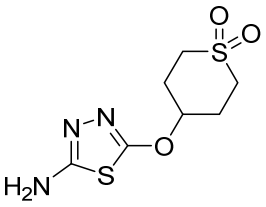
se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g que se eluyó con 0~40% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 30 min para obtener S-metil carbonoditioato de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il) (370,0 mg; 76%) como un sólido blanco MS (ESI) calculada para ($C_7H_{12}N_3O_3S_3$) (M+1)+; 241,0; hallado, 241,0.

Paso 2 hidrazinacarbotioato de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)



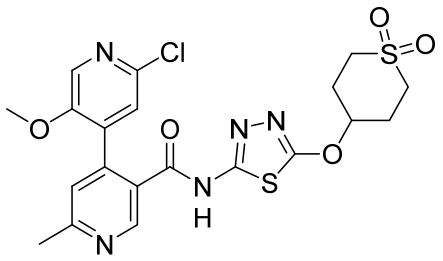
A una solución agitada de S-metil carbonoditioato de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il) (350,0 mg, 1,46 mmol) en metanol (5 mL) se añadió hidróxido de hidrazina (58,0 mg, 1,46 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla resultante se eliminó al vacío para obtener hidrazinacarbotioato de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il) (322,0 mg, en bruto) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_{12}N_2O_3S_2$) $(M+1)^+$, 225,0; hallado, 225,0.

Paso 3 1,1-dióxido de 4-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopirano



A una solución agitada de O-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il) hidrazinacarbotioato (322,0 mg, 1,44 mmol) en metanol (3 mL) se agregaron secuencialmente TEA (436,3 mg; 4,32 mmol) y bromuro ciánico (167,0 mg; 1,58 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para obtener 4-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido (230,0 mg, 46%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_7H_{11}ClFN_2O_{3\,3}$) $(M+1)^+$, 250,0; hallado, 250,0.

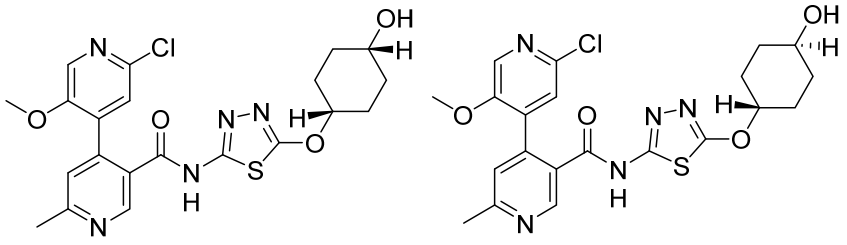
Paso 4 2'-cloro-N-(5-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



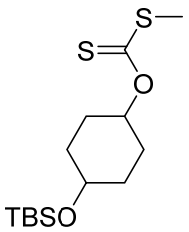
A una solución agitada de 4-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido (190,0 mg, 0,76 mmol) y a un Producto Intermedio G (234,0 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se agregó secuencialmente 1-metilimidazol (0,3 mL) y TCFH (214,0 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (0,2 mL) a 23 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se disolvió en acetronitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~40% de acetonitrilo en agua dentro de los 30 min para obtener un sólido blancuzco (88% de pureza). El producto se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna OBD Xselect CSH F-Phenyl, 19 × 250 mm, 5 µm; fase móvil A: Agua(0,05% de TFA), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 53% B a 68% B en 10 min, 68% B a 95% B en 10,2 min, 95% B a 95% B en 12 min, 95% B a 5% B en 12,2 min, 5% B a 5% B en 14 min; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 8; Volumen de inyección: 0,7 mL; Número de pruebas: 4) para obtener 2'-cloro-N-(5-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (100,0 mg, 25%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_5S_2$) $(M+1)^+$, 510,1; hallado, 510,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 – 7,48(m, 2H), 5,25 – 5,15 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,29 – 3,10 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,44 – 2,26 (m, 4H).

Ejemplos 26 y 27

2'-cloro-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida

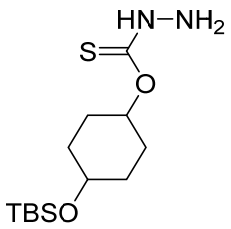


Paso 1 S-metil carbonoditioato de O-(4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexilo)



A una solución desgasificada de 4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil-1-ol (550,0 mg, 2,39 mmol) in tetrahidrofurano seco (4 mL) se agregó NaH (191,0 mg, 4,77 mmol, 60%) a 0 °C y agitada a 0 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó CS_2 (0,2 mL, 3,58 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó MeI (0,2 mL, 3,58 mmol) a 0 °C en nitrógeno a la solución anterior. Luego la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0%~20% de acetato de etilo en éter de petróleo en 20 min para obtener O-(4-((*tert*-butildimetilsilili)oxi)ciclohexil) carbonoditioato de S-metilo (711,0 mg, 74% de rendimiento) como un aceite amarillo.

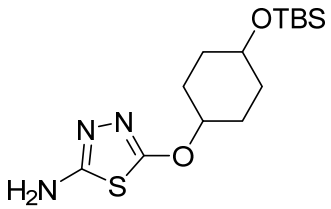
Paso 2 hidrazinacarbotioato de O-(4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil)



A una solución agitada de O-(4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil) carbonoditioato de

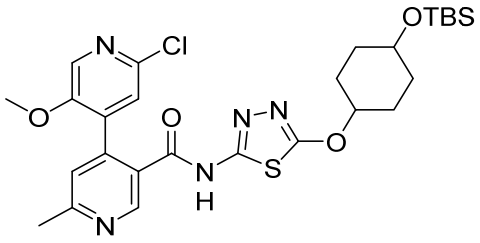
S-metilo (710,0 mg, 2,22 mmol) en metanol (4 mL) se añadió hidrazina (0,1 mL, 2,22 mmol) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 30 min. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener hidrazinocarbotioato de O-(4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil) (670,0 mg, en bruto) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{28}N_2O_2SSi$) $(M+1)^+$, 305,0; hallado, 305,3.

Paso 3 5-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinacarbotioato de O-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil) (730,0 mg, 2,40 mmol) en metanol (3 mL) se agregaron secuencialmente TEA (0,7 mL; 4,79 mmol) y BrCN (279,0 mg; 2,64 mmol) a 20 ºC. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~50% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 5-((4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (290,0 mg, 33%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{27}N_3O_2SSi$) $(M+1)^+$, 330,0; hallado, 659,5.

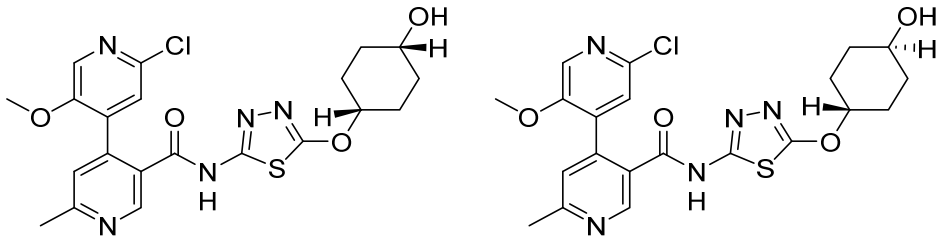
Paso 4 N-(5-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-((4-*((tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (290,0 mg; 0,88 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron secuencialmente Producto Intermedio G (270,0 mg; 0,97 mmol), 1-metilimidazol (361,0 mg; 4,40 mmol). A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución de TCFH (247,0 mg, 0,88 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de

40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~60% de acetonitrilo en agua en el plazo de 40 min para obtener N-(5-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (400,0 mg, 75%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{27}H_{36}ClN_5O_4SSi$) $(M + 1)^+$, 590,0; hallado, 590,4.

Paso 5 2'-cloro-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida



A una solución de N-(5-((4-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (400,0 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,4 mL). La solución resultante se agitó a 20ºC durante 30 min. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se basificó con una solución $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 25%~90% de acetonitrilo en agua en 45 min para obtener 2'-cloro-N-(5-((4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (204,0 mg, 63%) como sólido blanco. La mezcla del compuesto (204,0 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hex--HPLC, Fase Móvil B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 14 mL/min; gradiente: 80% B a 80% B en 29 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 16,46; RT2(min): 20,27; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 8) para obtener 2'-cloro-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (45,6 mg, 22%) como sólido blanco con el primer pico en la HPLC quiral y 2'-cloro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida, (98,5 mg, 48%) como sólido blanco con el segundo pico en la HPLC quiral. No

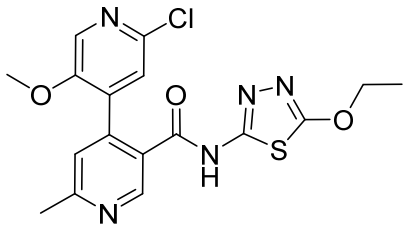
se determinó la estereoquímica absoluta y se asignó de manera arbitraria.

2'-cloro-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida: MS ESI calculado para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,0; hallado 476,2, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,93 – 4,90 (m, 1H), 4,55 – 4,54 (m, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 4H), 1,75 – 1,72 (m, 4H).

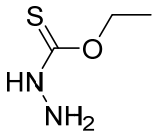
2'-cloro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida: MS ESI calculado para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,0, hallado 476,2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,61 – 4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,14 – 2,08 (m, 2H), 1,86 – 1,82 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,38 – 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 28

2'-cloro-N-(5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



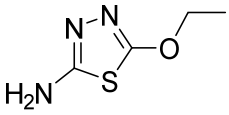
Paso 1: hidrazinacarbotioato de O-etilo



Se agitó una mezcla de carbonoditioato de O-etilo (2,0 g, 12,48 mmol) e hidrato de hidrazina (0,8 g, 12,48 mmol) en metanol (20 mL) a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir hidrazinacarbotioato de O-etilo (1,4 g, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_3H_8N_2OS$) $(M+1)^+$, 121,0; hallado,

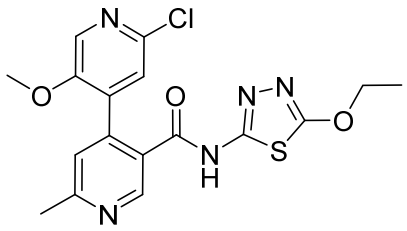
121,0.

Paso 2: 5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una mezcla de hidrazinacarbotioato de O-etilo (1,4 g, 9,32 mmol) en metanol (10 mL) se agregaron NaOH (0,8 g, 18,64 mmol) y bromuro ciánico (1,1 g, 10,25 mmol) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó al añadir agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de C18 de 40 g que se eluyó con 5~40% de acetonitrilo en agua en 45 min para obtener 5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (280 mg, 10%) como un sólido rojo. MS (ESI) calculada para ($C_4H_7N_3OS$) $(M+1)^+$, 146,0; hallado, 146,0.

Paso 3: 2'-cloro-N-(5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

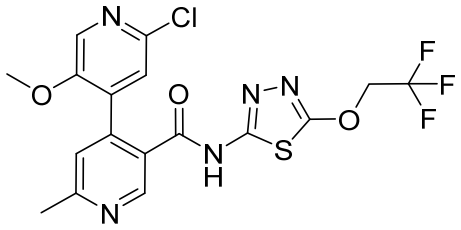


A una mezcla de 5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (268,0 mg, 0,92 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron el Producto Intermedio G (260,0 mg, 0,84 mmol) y el NMI (344,0 mg, 4,20 mmol). Se añadió gota a gota una solución de TCFH (259,0 mg, 0,92 mmol) en acetonitrilo (1 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se disolvió en DMF (6 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna 30 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25 % B a 40% B en 8 min, 40% B a 95 % B en 8,2 min, 95 % B a 95 % B en 9,5 min, 95 % B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,5; Volumen de inyección: 1 mL; Número de pruebas: 6) para producir 2'-cloro-N-(5-etoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (144,3 mg, 42%) como un sólido blanco. MS (ESI)

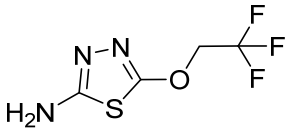
calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 406,0, hallado 406,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 29

2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

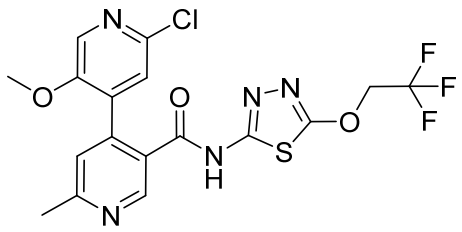


Paso 1: 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,0 g, 10,00 mmol) en Tetrahidrofuran (30 mL) se añadió NaH (0,80 g, 19,99 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. A la solución anterior se agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,8 g, 10,00 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto (1,3 g en bruto) como un sólido gris. El residuo resultante se disolvió en DMF (8 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~23% en agua en 39 min para producir 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (583,0 mg, 25%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_4H_4F_3N_3OS$) $(M+1)^+$, 200,0, hallado 200,0

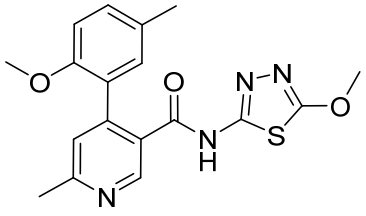
Paso 2: 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



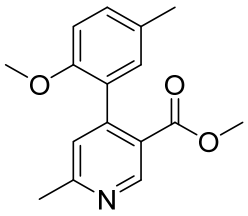
A una solución del Producto Intermedio G (100,0 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100,0 mg, 0,423 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (87,0 mg, 1,05 mmol). Se añadió gota a gota una solución de TCFH (148,0 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (1 mL) en nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna C18 de 40 g, eluida con acetonitrilo al 5~54% en agua dentro de 45 min para producir 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridin)-3-carboxamida (60,7 mg, 36%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_3S$) $(M+1)^+$; 460,0; hallado, 460,0, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,16 - 5,22 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 30

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilnicotinamida



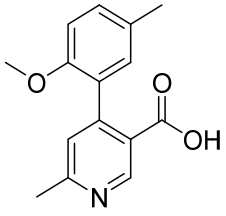
Paso 1: 4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla desgasificada de 4-cloro-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (500,0 mg, 2,69 mmol), ácido 2-metoxi-5-metilfenilborónico (894,2 mg, 5,388 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (394,21 mg, 0,53 mmol), carbonato de potasio (744,6 mg, 5,38 mmol) en dioxano (10,0 mL) y agua

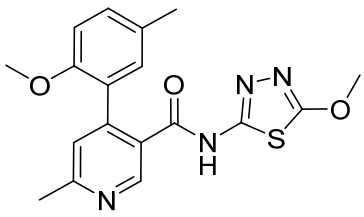
(1,0 mL) se agitó a 110 ˚C durante 2 h bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida con acetato de etilo al 0~44% en éter de petróleo para obtener 4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (800,0 mg, 57%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para (C16H17NO3) (M+1)+, 272,1, hallado 272,1.

Paso 2: Ácido 4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico



Una mezcla de 4-metil-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (700,0 mg, 2,58 mmol), NaOH (309,5 mg, 7,74 mmol) en THF (10,0 mL) y agua (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 N) a un pH de ~ 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el ácido 4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpiridina-3-carboxílico (550,0 mg, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para (C15H15NO3) (M+1)+, 258,1, hallado 258,4.

Paso 3: N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilnicotinamida

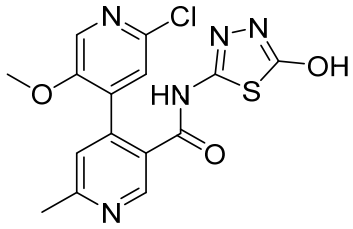


A una solución agitada de ácido 4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilnicotínico (100,0 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51,1 mg, 0,39 mmol) y 1-metilimidazol (160,0 mg, 1,94 mmol) a 23 ºC. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (109,6 mg; 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH4HCO3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 27% B a 43% B en

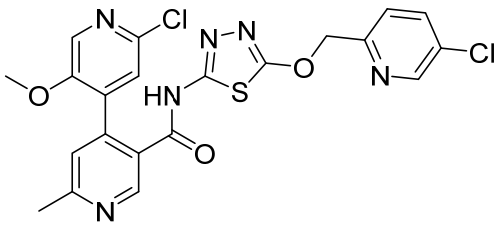
8 min, 43% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,4; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 5) para obtener N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-metilnicotinamida (72,6 mg, 50%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para (C18H18N4O3S) (M+1)+, 371,1, hallado 371,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 31

2'-cloro-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

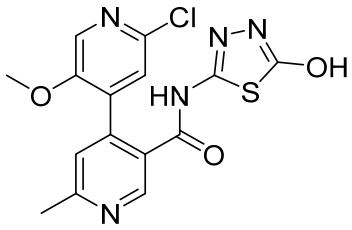


Paso 1: 2'-cloro-N-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución del Producto Intermedio G (300,0 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron el Producto Intermedio B (261,1 mg, 1,08 mmol) y 1-metilimidazol (441,2 mg, 5,38 mmol) a 20 ºC bajo nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (301,5 mg; 1,08 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 20 C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~55% de acetonitrilo en agua dentro de los 30 min para obtener 2'-cloro-N-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (372,0 mg; 63%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{16}Cl_2N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 503,1; hallado, 503,1.

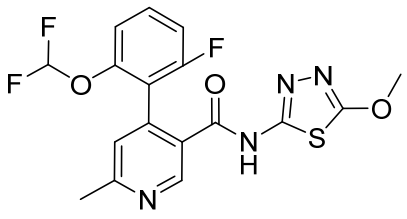
Paso 2: 2'-cloro-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



Una solución de 2'-cloro-N-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (320,0 mg, 0,64 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~60% de acetonitrilo en agua dentro de los 25 min para obtener 2'-cloro-N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (61,4 mg; 25% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 378,1; hallado 378,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 – 12,30 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 32

4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

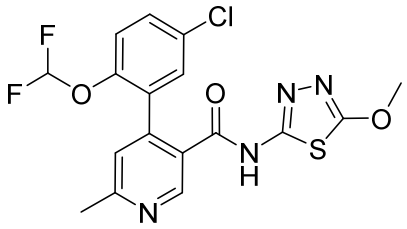


A una mezcla del Producto Intermedio D (65,0 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (28,4 mg, 0,21 mmol) y NMI (81,0 mg, 0,98 mmol). Se añadió gota a gota una solución deTCFH (60,6 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla resultante se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A:

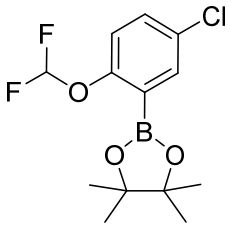
Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25 % B a 38 % B en 8 min, 38 % B a 95 % B en 8,2 min, 95 % B a 95 % B en 9,5 min, 95 % B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,67; Volumen de inyección: 0,7 mL; Número de pruebas: 3) para obtener 4-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (54,4 mg, 67%) como un sólido blanco, MS (ESI) calculado para ($C_{17}H_{13}F_3N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 411,0, hallado 411,1. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,98- (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,92-6,55 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 33

4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

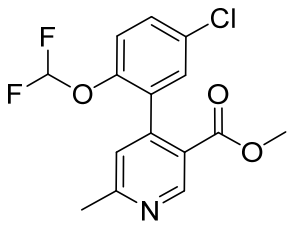


Paso 1: 2-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



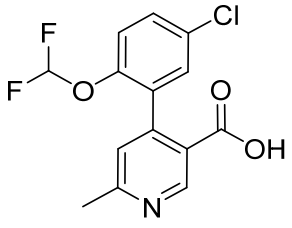
A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benzeno (1,0 g, 3,88 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se agregaron secuencialmente acetato de potasio (1,1 g, 11,65 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,2 g, 4,66 mmol) y PdCl2(dppf) (280,0 mg, 0,39 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en nitrógeno. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~25% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 30 min para obtener 2-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (800,0 mg; 67%) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para (C13H16BClF2O3) (M+1)+, 305,0, hallado 305,1.

Paso-2: 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinamida de metilo



A una solución agitada de 2-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (800,0 mg, 2,63 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron secuencialmente K2CO3 (1,1 g, 7,88 mmol), PdCl2(dppf) (192,0 mg, 0,26 mmol) y 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (683,0 mg, 3,68 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 0~80% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinamida de metilo (1,2 g, 98%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para (C15H12ClF2NO3) (M+1)+, 328,0, hallado 328,1.

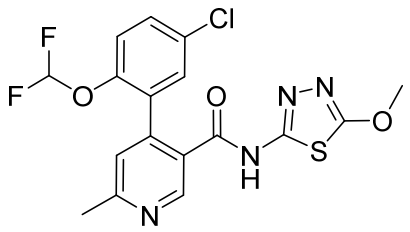
Paso 3: Ácido 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinamida de metilo (1,2 g, 3,66 mmol) en Tetrahidrofuran (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio (87,8 mg, 3,66 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con 2 N HCl con un pH ~4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (900 mg, en bruto) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) calculada para (C14H10ClF2NO3) (M+1)+, 314,0, hallado 314,0.

Paso 4: 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-

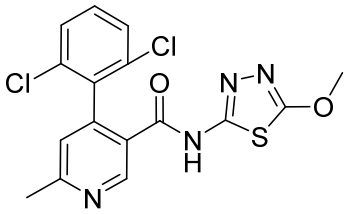
metilnicotinamida



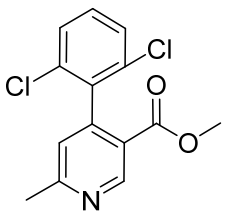
A una solución agitada de ácido 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (200,0 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron secuencialmente 1-metil-1H-imidazol (236 mg, 2,87 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (77,1 mg, 0,57 mmol) a 25 °C. A la solución anterior se agregó una solución deTCFH (161,0 mg; 0,57 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~100% en agua en 40 min para producir 4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (52,0 mg, 21%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}ClF_2N_4O_3S$) $(M+1)^+$; 427,0; hallado, 427,0, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,04-6,82 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 34

4-(2,6-diclorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

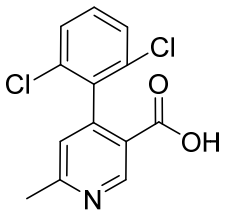


Paso-1: 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotinato de metilo



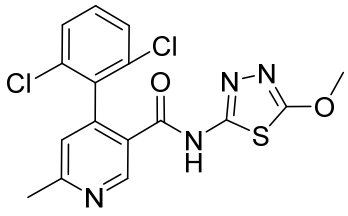
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 2,69 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)borónico (1,0 g, 5,39 mmol) en Tolueno (5 mL) se agregaron secuencialmente tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (247,0 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (1,1 g, 8,08 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~20% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (498,0 mg, 61%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$) $(M + 1)_+$, 296,0; hallado, 296,0.

Paso 2: Ácido 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (490,0 mg, 1,66 mmol) en metanol (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (265,0 mg, 6,62 mmol) en agua (3 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. El disolvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotínico (430,0 mg, en bruto) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_9Cl_2NO_2$) $(M + 1)_+$, 282,0; hallado, 282,0.

Paso 3: 4-(2,6-diclorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

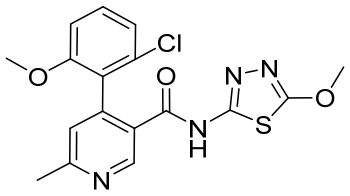


A una solución agitada de ácido 4-(2,6-diclorofenil)-6-metilnicotínico (300,0 mg, 1,06 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (139,0 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se

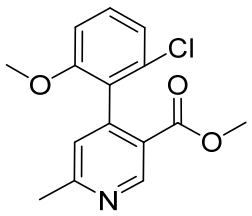
añadió 1-metilimidazol (437,0 mg, 5,32 mmol). A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (298,0 mg; 1,06 mmol) en acetonitrilo a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla resultante se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna Atlantis HILIC OBD, 19 × 150 mm 5 um; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 27% B a 48% B en 8 min. 48% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,8) para obtener 4-(2,6-diclorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (29,1 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2S$) $(M + 1)^+$ 395,0; hallado 395,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 35

4-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

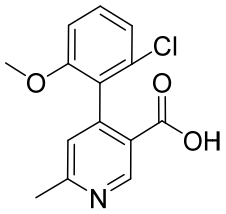


Paso-1: 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo



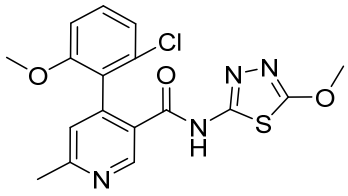
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 2,69 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se añadieron secuencialmente (1,0 mL), K_2CO_3 (1,1 g, 8,08 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (220,0 mg, 0,27 mmol) a 17 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~60% en agua en 35 min para producir 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (635,0 mg, 80%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 292,0; hallado, 292,2.

Paso 2: Ácido 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (635,0 mg, 2,18 mmol) en metanol (4 mL) se agregaron secuencialmente agua (4 mL) y NaOH (348,0 mg; 8,71 mmol) a 17 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 30 min antes de diluirse con agua. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotínico (600,0 mg, en bruto) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 278,0; hallado, 278,0.

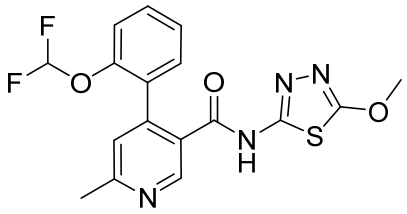
Paso 3: 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



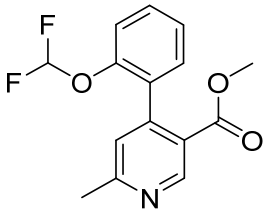
A una solución agitada de ácido 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-6-metilnicotínico (300,0 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (156,0 mg, 1,19 mmol) y 1-metilimidazol (443,0 mg, 5,40 mmol) a 17 °C. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (303,0 mg; 1,08 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 17 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 17 °C durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~10% de metanol en diclorometano dentro de los 20 min para obtener 4-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (86,1 mg, 20%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 391,0; hallado, 391,15. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 36

4-(2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

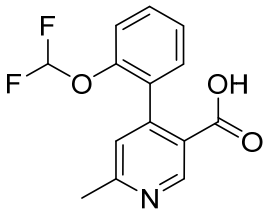


Paso-1: 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g, 5,39 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se añadieron secuencialmente Bis (pinacolato) diboron (2,7 g, 10,78 mmol), acetato de potasio (1,6 g, 16,16 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,2 g, 1,62 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 hora en nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una mezcla de 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzeno (1,0 g, 4,50 mmol), agua (2 mL), carbonato de potasio (1,9 g, 13,50 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (800,0 mg, 1,09 mmol) en dioxano (10 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80,0 g y se eluyó con metanol al 0~14% en diclorometano en 40 min para producir 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (1,1 g, 97%) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}F_2NO_3$) $(M+1)^+$, 294,1; hallado, 294,1.

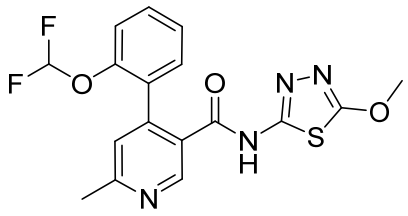
Paso 2: Ácido 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g,

3,41 mmol) en metanol (4 mL) se agregaron secuencialmente agua (4 mL) e hidróxido de sodio (546,0 mg; 13,64 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 hora en nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución sat. de ácido cítrico a un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (823,0 mg, 70% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) calculado para ($C_{14}H_{11}F_2NO_3$) $(M+1)^+$, 280,1, hallado 280,1.

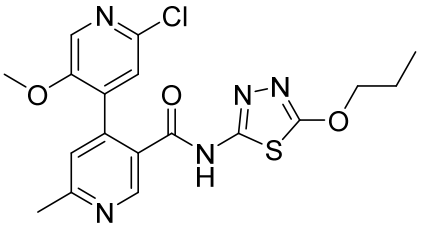
Paso 3: 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



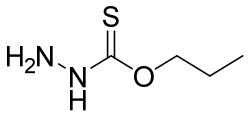
A una solución agitada de ácido 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (200,0 mg, 0,72 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (103,0 mg, 0,79 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 1-metilimidazol (293,5 mg, 3,58 mmol). Luego se agregó TCFH (201,0 mg; 0,72 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 20 °C La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 hora en nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~40% en agua en 30 min para producir 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (143,0 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. MS ESI calculada para ($C_{17}H_{14}F_2N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 393,1; hallado 393,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23 – 6,84 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 37

2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

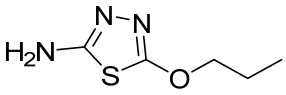


Paso 1: O-propil hidrazinacarbotioato



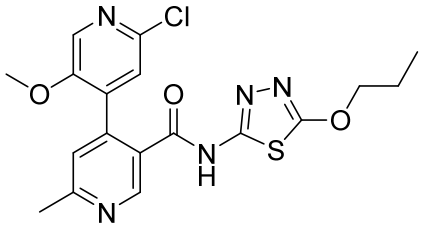
A una solución de carbonoditioato de O-propilo (2,0 g; 11,47 mmol) en metanol (15 mL) se agregó hidrazina (0,5 mL, 13,77 mmol) a 16 °C. La solución resultante se agitó a 16 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir hidrazinacarbotioato de O-propilo (2,3 g, en bruto) como un aceite amarillo.

Paso 2: 5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución de hidrazinacarbotioato de O-propilo (2,0 g, 8,94 mmol) en metanol (10 mL) se agregaron TEA (1,2 mL; 8,94 mmol) y bromuro ciánico (1,0 g; 9,84 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~24% en agua en 43 min para producir 5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (97,0 mg, 6%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_5H_9N_3$ OS) $(M + 1)^+$, 160,0, hallado 160,0.

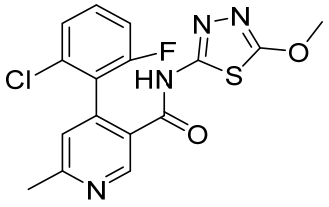
Paso 3: 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



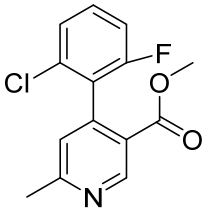
A una mezcla de 5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (89,0 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadieron el Producto Intermedio G (120,0 mg, 0,40 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (101,0 mg, 1,22 mmol). Una solución de TCFH (172,0 mg; 0,61 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (5 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C_{18}, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 28% B a 40% B en 8 min. 40% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,82) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-propoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (102,9 mg; 59%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para $(C_{18}H_{18}ClN_5O_3S)$ $(M+1)^+$, 420,0; hallado, 420,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,33 – 4,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,73-1,81 (m, 2H), 0,94-0,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 38

4-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



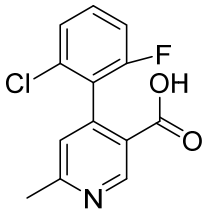
Paso 1 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de ácido (2-cloro-6-fluorofenil)borónico (2,0 g, 11,47 mmol) in

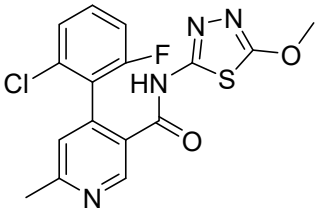
1,4-dioxano (10 mL) se agregaron 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (532,2 mg, 2,87 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 8,60 mmol) y agua (2 mL) a 23 °C. A la solución anterior se añadió Pd(dtbpf)Cl $_2$ (187,2 mg, 0,28 mmol) a 23 °C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~60% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (200,0 mg, 24%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}ClFNO_2$) $(M+1)^+$, 280,0; hallado, 280,0.

Paso 2 Ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (200,0 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (34,2 mg, 1,44 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h antes de diluirse con agua. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~60% en agua en 25 min para producir ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotínico (100,0 mg, 50%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_9ClFNO_2$) $(M+1)^+$, 266,0; hallado 266,1.

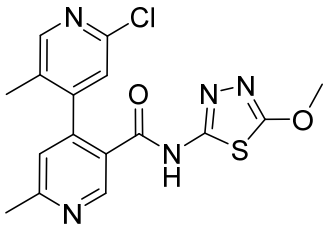
Paso 3 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



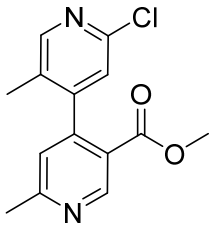
A una solución agitada de ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-metilnicotínico (80,0 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (39,5 mg, 0,30 mmol) y 1-metilimidazol (124,2 mg, 1,50 mmol) a 23 ºC. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (85,0 mg; 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 23 C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 ºC durante 2 h en nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF (4 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L $NH_4HCO_{3)}$, Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25% B a 45% B en 8 min, 45% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número de pruebas: 4) para obtener 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (51,3 mg, 45%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClFN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 379,0; hallado, 379,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 39

2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5', 6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



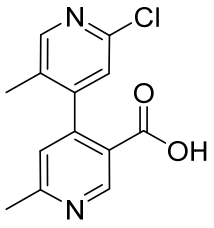
Paso-1: 2’-cloro-5’,6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,5 g, 7,89 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (4,4 g, 15,88 mmol), K_2CO_3 (1,6 g, 11,8 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,8 g, 1,19 mmol) a 20 ºC bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó

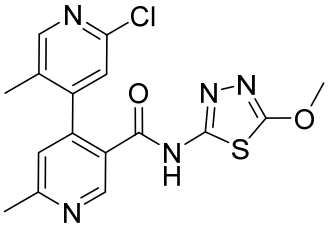
mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 35 min para obtener 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (1,1 g; 96%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 277,1; hallado, 277,1.

Paso 2: Ácido 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (500,0 g, 1,81 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (43,3 mg, 1,81 mmol) en agua (2 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener ácido 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (384,0 mg; bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 263,1; hallado 263,1.

Paso 3: 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5', 6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

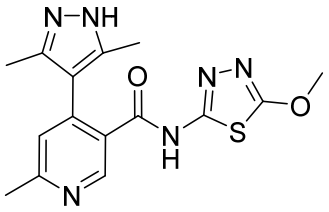


A una solución de ácido 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150,0 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (74,9 mg, 0,57 mmol) y 1-metilimidazol (234,5 mg, 2,86 mmol) a 20 °C en nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (160,0 mg; 0,57 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 20 C bajo nitrógeno. Luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla resultante se disolvió con DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~55% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-cloro-

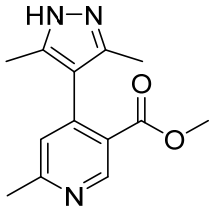
N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5',6 dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (48,5 mg, 22%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 376,1; hallado, 376,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 40

4-(3,5- dimetil- 1H-pirazol-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

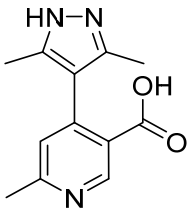


Paso-1: 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metilnicotinato de metilo



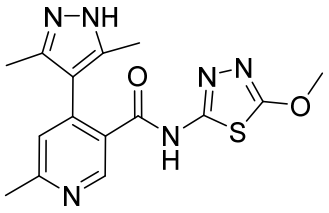
A una solución agitada de 4-cloronicotinato de metilo (500,0 mg, 2,91 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se añadieron secuencialmente 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (971,0 mg, 4,37 mmol), agua (1,0 mL), K_2CO_3 (1,2 g, 8,74 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (238,0 mg, 0,29 mmol) a 17 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80,0 g y se eluyó con metanol al 0~10% en diclorometano en 25 min para producir 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metilnicotinato de metilo (202,0 mg, 26%) como un sólido rojo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{15}N_3O_2$) $(M + 1)_+$, 246,0; hallado, 246,2.

Paso 2: Ácido 4-(3,5-dimetil-4H-pirazol-4-il)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(3,5-dimetil-4H-pirazol-4-il)-6-metilnicotinato de metilo (160,0 mg; 0,65 mmol) en metanol (2 mL) se agregó una solución de NaOH (104,0 mg; 2,61 mmol) y agua (2 mL) a 17 °C. La solución resultante se agitó a 17 °C durante 30 min antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~7% en agua en 20 min para producir ácido 4-(3,5-dimetil-4H-pirazol-4-il)-6-metilnicotínico (42,0 mg, 27%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{13}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 231,0; hallado 231.

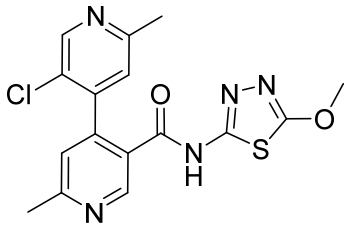
Paso 3: 4-(3,5- dimetil- 1H-pirazol-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



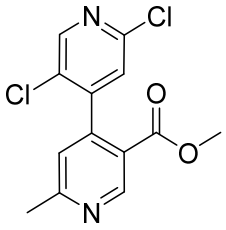
A una solución agitada de ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metilnicotínico (140,0 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió secuencialmente 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (87,0 mg, 0,67 mmol) y 1-metilimidazol (249,0 mg, 3,03 mmol) a 17 °C. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (170,0 mg; 0,61 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 17 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 17 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 7% B a 27% B en 8 min. 27% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7) para obtener 4-(3,5-dimetil- 1H-pirazol-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (60,4 mg, 29%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 345,0; hallado, 345,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H); 8,68 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,08 – 1,87 (m, 6H).

Ejemplo 41

5'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2', 6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

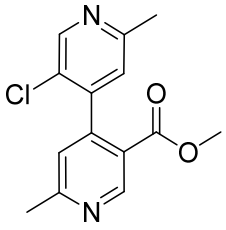


Paso 1: 2',5'-dicloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de ácido (2,5-dicloropiridin-4-il)borónico (0,5 g, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron secuencialmente 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g, 5,39 mmol), $PdCl_2$(DTBPF) (0,3 g, 0,53 mmol) y K_2CO_3 (2,2 g, 16,16 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 50%~80% en éter de petróleo en 30 minutos para producir 2',5'-dicloro-6-metilo-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (400,0 mg, 20%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$) $(M+1)^+$, 297,0; hallado 297,0.

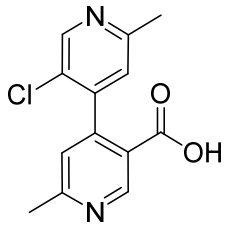
Paso 2: 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato



A una solución agitada de 2',5'-dicloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (400,0 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió trimetilaluminio (4 mL, 4,04 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas

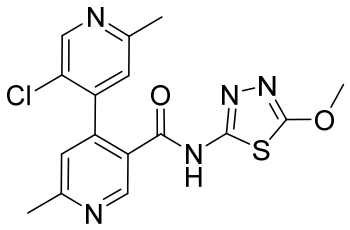
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto como un aceite amarillo. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g y se eluyó con acetato de etilo al 30%-60% en éter de petróleo en 30 minutos para producir 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (270,0 mg, 58%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 277,0, hallado 277,1.

Paso 3: Ácido 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (270,0 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de litio (18,6 mg, 0,78 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con HCl *2 N* a pH ~4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150,0 mg, crudo) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) (M + 1), 263,0, encontrado 263,0.

Paso 4: 5'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2', 6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

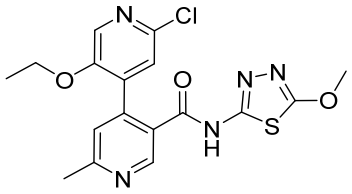


A una solución agitada de ácido 5'-cloro-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150,0 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron secuencialmente 1-metil-1H-imidazol (211,0 mg, 2,57 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (81,0 mg, 0,61 mmol) a 25

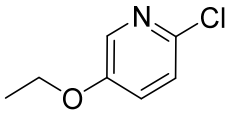
°C. A la solución anterior se le añadió TCFH (159,0 mg, 0,56 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Se filtró la suspensión. La torta del filtro se lavó con agua (20 mL x 3) y metil éter de *tert*-butilo (20 mL). El sólido se recogió y se secó al vacío para producir 5'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina) -3-carboxamida (79,0 mg, 40%) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 376,0, hallado 376,1. NMR ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ 13,10 (s, 1H), δ 8,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 42

2'-cloro-5'-etoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

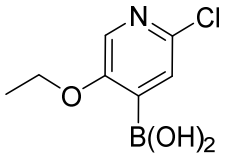


Paso 1 2-cloro-5-etoxipiridina



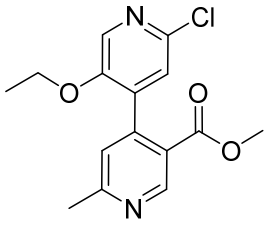
A una solución agitada de 6-cloropiridin-3-ol (1,0 g, 7,72 mmol) en N, N-dimetilformamida (15 mL) se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (2,1 g, 15,44 mmol) y yodoetano (1,4 g, 8,97 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~20% en éter de petróleo en 30 min para proporcionar 2-cloro-5-etoxipiridina (827,0 mg, 67%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para (C_7H_8ClNO) $(M+1)^+$, 158,0; encontrado, 158,0.

Paso 2 (2-cloro-5-etoxipiridin-4-il)ácido borónico



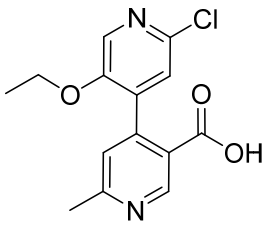
A una solución agitada de 2-cloro-5-etoxipiridina (800,0 mg, 5,08 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (5 mL, 10,00 mmol, 2 N en THF) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. A la solución anterior se añadió gota a gota borato de triisopropilo (1,9 g, 10,15 mmol) a -78 ºC bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h antes de acidificarla con HCl (2 N) a pH 4~5 a 0 °C. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2-cloro-5-etoxipiridin-4-il)borónico (650,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_7H_9BClNO_3$) $(M + 1)^+$, 202,0; hallado, 202,0.

Paso 3 2'-cloro-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



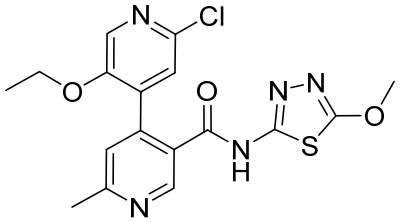
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) se añadieron secuencialmente agua (1,5 mL), ácido (2-cloro-5-etoxipiridin-4- il)borónico (543,0 mg, 2,69 mmol), dicloro(1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno)paladio(II) (176,0 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (1,1 g, 8,08 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g, se eluyó con 0~3% de metanol en diclorometano en 20 min para producir 2'-cloro de metilo-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (360,0 mg, 43%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}ClN_2O_3$) $(M + 1)_+$, 307,1; hallado, 307,1.

Paso 4 2'-cloro-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (350,0 mg, 1,14 mmol) en metanol (3 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (183,0 mg, 4,56 mmol) en agua (3 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua. Los volátiles se eliminaron al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2'-cloro-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (330,0 mg, bruto) como un sólido rosa. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) (M + 1)$_+$, 293,1; hallado, 293,1.

Paso 5 2'-cloro-5'-etoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

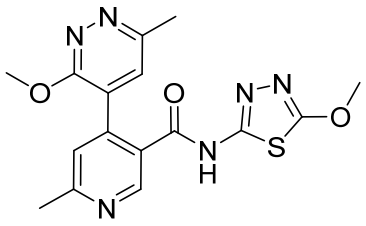


A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-etoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (310,0 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se le añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (153,0 mg, 1,17 mmol) y 1-metilimidazol (435,0 mg, 5,30 mmol). A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (297,0 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~70% en 30 min para producir un sólido amarillo (88% pureza). El producto se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna OBD XBridge Prep Fenil, 19 × 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 55% B a 65% B en 8 min, 65% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 10 min, 95% B a 5% B en 11

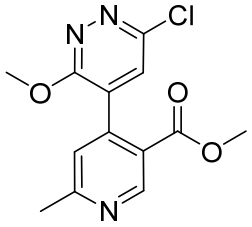
min, 5% B; Longitud de onda: 220\254 nm; RT1(min): 8; Volumen de inyección: 500 mL; Número de pruebas: 5) para producir 2'-cloro-5'-etoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (70,5 mg, 16%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 406,1; hallado, 406,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,12 – 1,04 (m, 3H).

Ejemplo 43

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotinamida

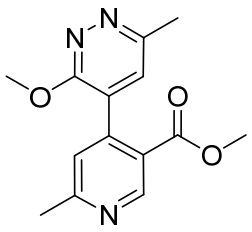


Paso 1; 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)-6-metilnicotinato de metilo



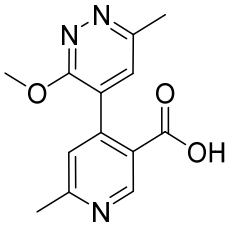
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g, 5,39 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se añadieron secuencialmente Bis (pinacolato) diboron (2,7 g, 10,78 mmol), acetato de potasio (1,6 g, 16,16 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,2 g, 1,62 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 hora en nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadieron agua (0,4 mL), carbonato de potasio (299,0 mg, 2,17 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (158,0 mg, 0,22 mmol) en 1,4- dioxano (2 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~38% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir metilo 4-(6 -cloro-3-metoxipiridazin-4-il)-6-metilnicotinato (114,0 mg, 50%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{12}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 294,1; hallado, 294,1.

Paso 2: 4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)-6-metilnicotinato de metilo (100,0 mg, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadieron secuencialmente trimetilboroxina (51,0 mg, 0,41 mmol), carbonato de cesio (333,0 mg, 1,02 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (25,0 mg, 0,03 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~28% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir metilo 4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotinato (75,0 mg, 79%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{15}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 274,1, hallado 274,1.

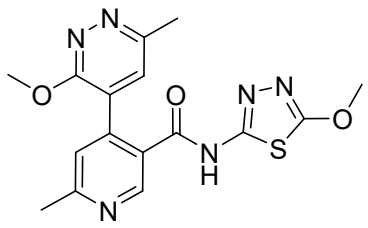
Paso 3: ácido 4-(3-Metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6- metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotinato de metilo (55,0 mg, 0,20 mmol) en metanol (0,9 mL) se añadieron agua (0,3 mL) e hidróxido de litio (19,0 mL, 0,81 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 0,5 hora en nitrógeno. El residuo resultante se acidificó con ácido cítrico que se aplicó a una columna C18 de 20,0 g y se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~28% en agua en 30 min para producir ácido 4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotínico (47,0 mg, 89%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{13}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 260,1, hallado 260,1.

Paso 4: N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-

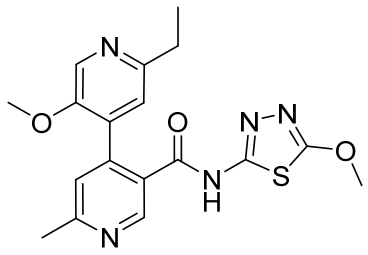
metilnicotinamida



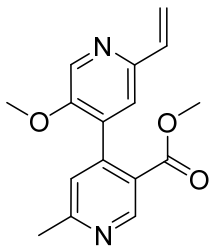
A una solución agitada de ácido 4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotínico (47,0 mg, 0,18 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (26,0 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metilimidazol (74,6 mg, 0,91 mmol). Luego se agregó TCFH (51,0 mg; 0,18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~34% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir N-(5- metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-6-metilnicotinamida (31,0 mg, 45%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 373,1; hallado, 373,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 6H).

Ejemplo 44

2'-etil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

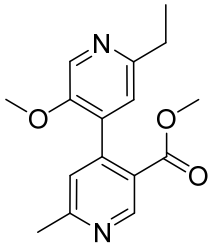


Paso 1: 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



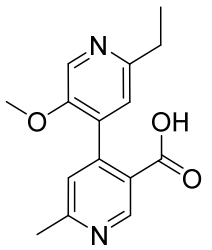
A una solución de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (400,0 mg, 1,33 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (87,0 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (370,0 mg, 2,68 mmol) y sal potásica de trifluoro(vinil)-l4-borano (179,0 mg, 1,33 mmol), agua (2 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~26% de acetato de etilo en éter de petróleo en 35 min para producir metilo 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (350,0 mg, 65%) como un aceite rojo. MS (ESI) calculada para $(C_{16}H_{16}N_2O_3)$ $(M+1)^+$, 285,1, hallado 285,1.

Paso 2: 2'-etil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



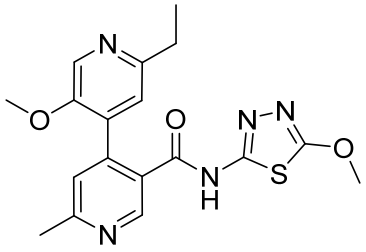
Se añadió Pd/C (seco, 50,0 mg) en atmósfera de hidrógeno a una mezcla de metilo 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (342,0 mg, 0,85 mmol) en metanol (2 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h en atmósfera de hidrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~7% de metanol en diclorometano en 35 min para producir metil 2'-etilo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (300,0 mg, 96%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para $(C_{16}H_{18}N_2O_3)$ $(M+1)^+$, 287,1, hallado 287,1.

Paso 3: 2'-etil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución de 2'-etil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (300,0 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 mL) se añadieron LiOH (78,0 mg, 3,27 mmol) y agua (1,0 mL) a 17 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2'-etil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (246,0 mg, 88%) como un aceite rojo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{16}N_2O_3$) $(M+1)^+$, 273,1, hallado 273,1.

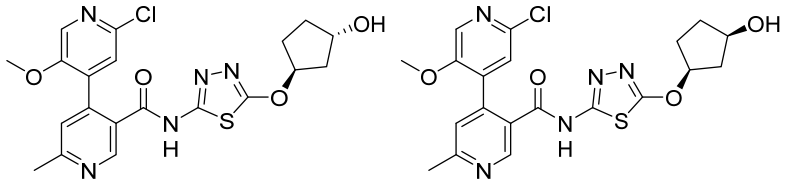
Paso 4: 2'-etil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



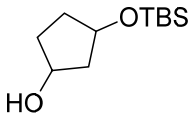
A una mezcla de 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (69,4 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron ácido 2'-etil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico (150,0 mg, 0,44 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (109,0 mg, 1,32 mmol). Se añadió gota a gota bajo nitrógeno una solución de TCFH (185,0 mg, 0,66 mmol) en acetonitrilo (1 mL). El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~23% de acetonitrilo en agua en 34 min para producir un sólido blanco (70%). El producto (70%) se disolvió en DMF (5 mL) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 40% B en 8 min, 40% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 5,6; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número de pruebas: 3) para proporcionar 2'-etil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (51,1 mg, 29%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 386,1, hallado 386,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,74 – 2,76 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplos 45 y 46

2'-cloro-N-(5-(((1s,3s)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-(((1s,3r)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida,

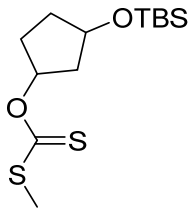


Paso 1 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentan-1-ol



A una solución agitada de ciclopentano-1,3-diol (1,0 g, 9,79 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadieron secuencialmente TBS-Cl (1,5 g, 9,79 mmol) e imidazol (0,7 g, 9,79 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~10% de metanol en diclorometano en 30 min para producir 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentan-1-ol (620,0 mg, 25%) como un aceite incoloro.

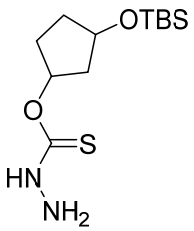
Paso 2 S-metil carbonoditioato de O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)



A una solución desgasificada de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentan-1-ol (600,0 mg, 2,77 mmol) en tetrahidrofurano seco (4 mL) se añadió NaH (222,0 mg, 5,55 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó CS_2 (0,3 mL, 4,16 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó MeI (0,3 mL, 4,16 mmol) a 0 °C en nitrógeno a la solución anterior. Luego la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición

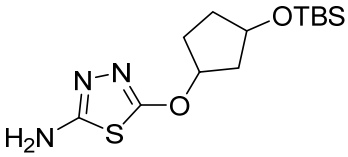
de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~30% en éter de petróleo en 20 min para proporcionar O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil) carbonoditioato de S-metilo (744,0 mg, 74%) como un aceite amarillo.

Paso 3 O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)hidrazinacarbotioato



A una solución agitada de O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil) carbonoditioato de S-metilo (710,0 mg, 2,32 mmol) en metanol (5 mL) se le añadió hidrazina (0,1 mL, 2,32 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)hidrazinacarbotioato (673,0 mg, crudo) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{26}N_2O_2SSi$) $(M+1)^+$, 291,0; hallado, 291,3.

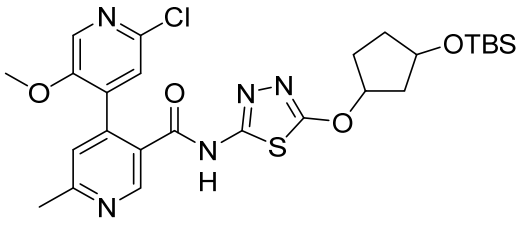
Paso 4 5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de O-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)hidrazinacarbotioato (670,0 mg, 2,31 mmol) en metanol (4 mL) se añadieron secuencialmente TEA (0,7 mL, 4,61 mmol) y BrCN (366,0 mg, 3,46 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 15~80% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir

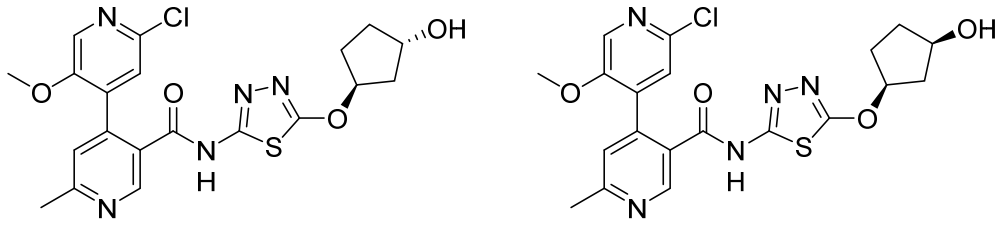
5-((3 -((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (301,0 mg, 34%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{25}N_3O_2SSi$) $(M+1)^+$, 316,0; hallado, 316,3.

Paso 5 2-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-il)etano-1-ona



A una solución agitada de 5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (300,0 mg, 0,95 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadieron Producto Intermedio G (240,6 mg, 0,86 mmol) y 1-Metilimidazol (354,0 mg, 4,32 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (242,0 mg; 0,86 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 23 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~70% de acetonitrilo en agua en 35 min para producir 2-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-il)etano-1-ona (330,0 mg, 66%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{26}H_{34}ClN_5O_4SSi$) $(M + 1)^+$, 576,0; hallado, 576,4.

Paso 6 2'-cloro-N-(5-(((1s,3s)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-(((1s,3r)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de N-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (330,0 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,8 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La mezcla se diluyó con

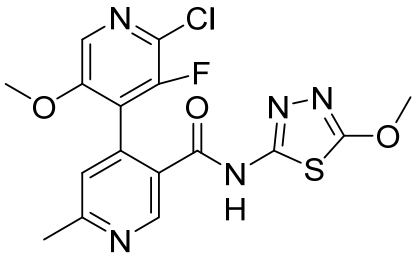
agua. La capa acuosa se alcalinizó con $NaHCO_3$ a pH 7~8 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (6 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~80% en 30 min para proporcionar una mezcla de 2'-cloro-N-(5-((3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (160,0 mg, 59%) como un sólido blanco. La mezcla del compuesto (160,0 mg) se separó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna 30 × 150 mm, 5 um; Fse Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 40% B en 8 min. 40% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 6,25) para obtener 2'-cloro-N-(5-(((1s,3s)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida, (9,0 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco con el primer pico en HPLC quiral y 2'-cloro-N-(5-(((1s,3r)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida, (70,2 mg, 43% rendimiento) como un sólido blanco con el segundo pico en HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta y se asignó de manera arbitraria.

2'-cloro-N-(5-(((1s,3s)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0; hallado, 462,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,25 – 5,11 (m, 1H), 4,68 – 4,53 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,02 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 1,73 (m, 3H).

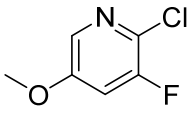
2'-cloro-N-(5-(((1s,3r)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0; hallado, 462,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,70 (m, 2H), 1,74 – 1,73 (m, 2H), 1,54 – 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 47

2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

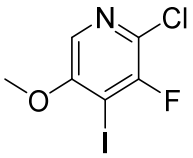


Paso 1: 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina



A una solución de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (20,0 g, 135,60 mmol) en Acetona (150 mL) se le añadieron MeI (17 mL, 271,00 mmol) y K_2CO_3 (37,5 g, 271,00 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h bajo nitrógeno antes de concentrarse al vacío. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 330 g y se eluyó con 0%~22% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 45 min para obtener 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina (16,0 g; 80%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para (C_6H_5ClFNO) $(M+1)^+$162,0; hallado 162,0.

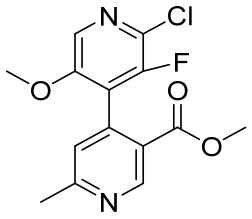
Paso 2: 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina



A una solución desgasificada de 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina (16,0 g, 99,00 mmol) en tetrahidrofurano seco (160 mL) se añadió gota a gota n-butillitio (44 mL, 110,00 mmol, 2,5 N en hexano) a -60 °C y se agitó a -60 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó yodura (27,6 g; 109,00 mmol) a la mezcla anterior a −60 °C. La solución resultante se agitó a −60 °C~ 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash

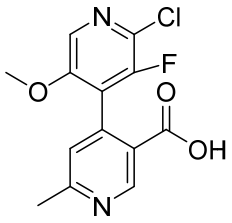
(Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 330 g y se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 40 min para obtener 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina (22,0 g; 73%) como un sólido de color blanco MS (ESI) calculada para ($C_6H_4ClFINO$) (M+1)+; 287,9; hallado 287,9.

Paso 3: 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílato de metilo



A una solución desgasificada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (7,2 g; 26,10 mmol) y 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina (5,0 g; 17,39 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 mL) se agregaron agua (10 mL); (1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II), se formaron complejos con diclorometano (4,2 g; 5,15 mmol) y K_2CO_3 (7,2 g; 52,20 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con 0%~46% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 45 min para obtener 2-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6- metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (2,8 g; 53%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculado para ($C_{14}H_{12}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$, 311,1; encontrado, 311,1.

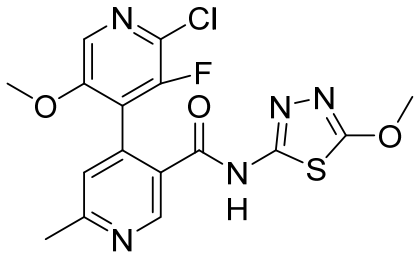
Paso 4: ácido 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (2,8 g, 9,17 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron NaOH (1,4 g, 36,70 mmol) y agua (10 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener ácido 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (1,3 g; bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$, 297,0; hallado 297,0.

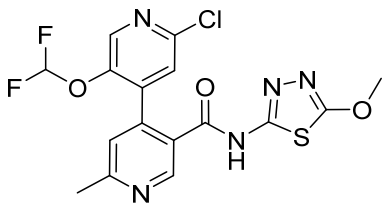
Paso 5: 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



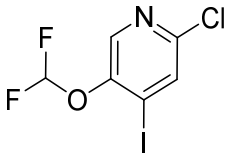
A una solución de ácido 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (130,0 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (57,0 mg, 0,43 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (180,0 mg, 2,15 mmol) a 25 °C. A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución de TCFH (123 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~45% en 40 min para producir 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (21,4 mg, 11%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}ClF_2N_2O_3S$) $(M+1)^+$; 410,0; hallado, 410,0, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 48

2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

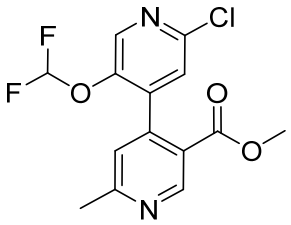


Paso 1: 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-iodopiridina



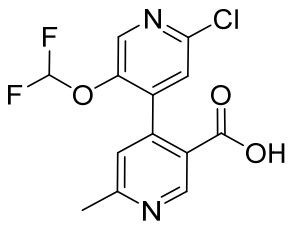
A una solución agitada de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (10,0 g, 39,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 mL) se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (11,9 g, 78,20 mmol) y Cs_2CO_3 (16,6 g, 50,80 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 330 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~25% en éter de petróleo en 40 min para producir 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (10,5 g, 79%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_3ClF_2INO$) $(M+1)^+$, 305,4; hallado 305,4.

Paso 2: 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



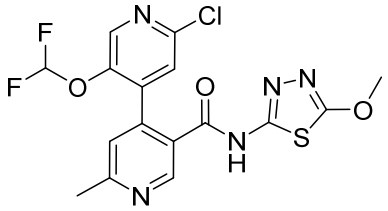
A una solución desgasificada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (5,0 g, 18,04 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se añadieron 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (5,5 g, 18,04 mmol), Agua (8 mL), K_2CO_3 (7,5 g, 54,1 mmol) y complejo de (1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) con diclorometano (4,4 g, 5,41 mmol) a 23 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con acetato de etilo al 0~56% en éter de petróleo en 40 min para producir metil 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (5,7 g, 63%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}ClF_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 329,0; hallado, 329,0.

Paso 3: ácido 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,13 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió NaOH. (1,4 g, 36,50 mmol) y Agua (20 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (2,5 g, en bruto) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_9ClF_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 315,0, hallado 315,0.

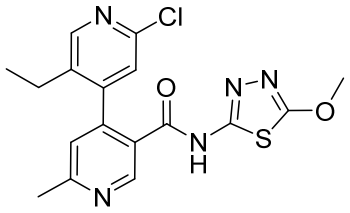
Paso 4: 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



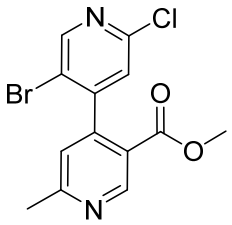
A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (50,0 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (22,0 mg, 0,17 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (65,0 mg, 0,79 mmol) a 25 °C. A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución de TCFH (44,0 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 25°C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~45% en 40 min para producir 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (27,5 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para ($C_{16}H_{12}ClF_2N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 428,0, encontrado 428,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 - 6,80 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 49

2'-cloro-5'-etil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

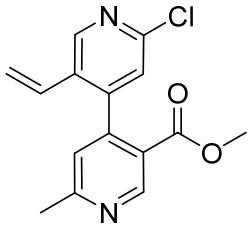


Paso 1: 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



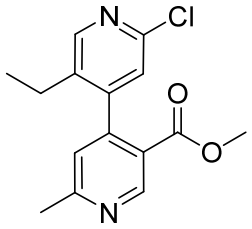
A una solución desgasificada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g, 5,39 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (2,7 g, 10,78 mmol), acetato de potasio (1,6 g, 16,16 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,2 g, 1,62 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a ºC durante 3 horas bajo nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió una solución de 5-bromo-2-cloro-4-yodopiridina (1,0 g, 3,61 mmol), agua (2 mL), carbonato de potasio (1,5 g, 10,83 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0792,0 mg, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g y se eluyó con 0~10% de metanol en diclorometano en 40 min para producir metil 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (2,1 g, 99%) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}BrClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 341,0; encontrado, 341,0.

Paso 2: 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



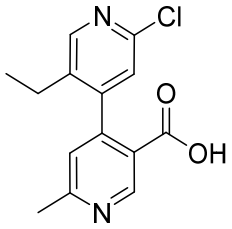
A una solución agitada de 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (400,0 mg, 1,17 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (180,0 mg, 1,17 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferrocenopaladio (76,0 mg, 0,12 mmol) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se añadió fosfato potásico (994,0 mg, 4,68 mmol) en agua (0,2 mL) a 50 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~40% en éter de petróleo en 30 min para producir metilo 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (260,0 mg, 67%) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 289,1; hallado, 289,1.

Paso 3: 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



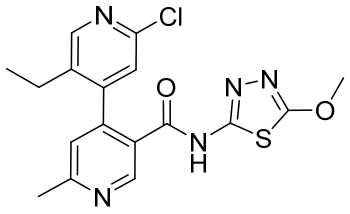
A una solución agitada de 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (250,0 mg, 0,87 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió óxido de platino (IV) (25,0 mg, 0,11 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (240,0 mg, crudo) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 291,1; hallado, 291,1.

Paso 4: 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (240,0 mg, 0,83 mmol) en metanol (3 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (132,0 mg, 3,30 mmol) en agua (3 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (190,0 mg, crudo) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 277,1; hallado, 277,1.

Paso 5: 2'-cloro-5'-etil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

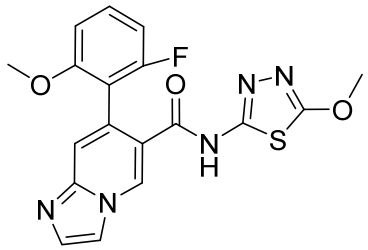


A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-etil-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (210,0 mg, 0,76 mmol) y 5-metoxi-1,3,4- tiadiazol-2-amina (100,0 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (312,0 mg, 3,79 mmol). A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (213,0 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~60% en 30 min para producir un sólido amarillo (90% pureza). El sólido amarillo (90% de pureza) se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: Columna Atlantis HILIC OBD, 19*150 mm*5 um; Fase móvil A: Agua (0,1%FA), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 65% B a 65% B en 8 min, 65% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 10 min, 95% B a 65% B en 11 min, 65% B; Longitud de onda:

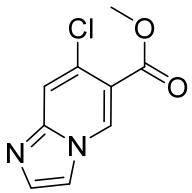
220\254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 0,4 mL; Número de pruebas: 5) para producir 2'-cloro-5'-etil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (64,5 mg, 21%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 390,1; hallado, 390,0. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,00 – 0,92 (m, 3H).

Ejemplo 50

7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxamida

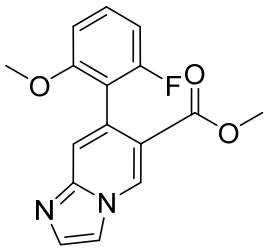


Paso 1: 7-cloroimidazo(1,2-a)piridin-6-carboxilato de metilo



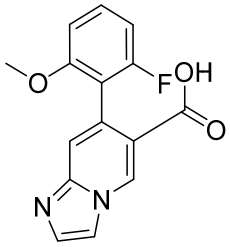
A una solución de 6-amino-4-cloronicotinato de metilo (900,0 mg, 4,82 mmol) en etanol (6 mL) se añadieron bicarbonato de sodio (689,0 mg, 8,20 mmol), 2-cloroacetaldehído (4,3 g, 40% en agua, 21,70 milimoles) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla resultante se disolvió en DCM (6 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se eluyó con 0~10% de metanol en diclorometano en 35 min para producir 7-cloroimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxilato de metilo (900,0 mg, 70%). MS (ESI) calculada para ($C_9H_7ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 211,0, hallado 211,0.

Paso 2: 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxilato de metilo



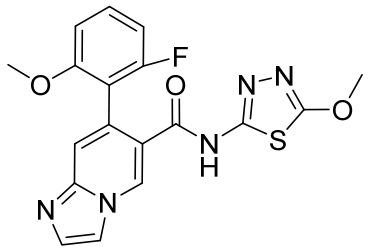
Una mezcla de 7-cloroimidazo(1,2-a)piridin-6-carboxilato de metilo (600,0 mg, 2,56 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (654,0 mg, 3,85 mmol), XPhos (146,0 mg, 0,31 mmol) y XPhos Pd G3 (217,0 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla resultante se disolvió en DMF (5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~35% de acetonitrilo en agua en 40 min para producir 7-(2 -fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxilato de metilo (200,0 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 301,0, hallado 301,0.

Paso 3: 7-(2-Fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-ácido carboxílico



Una mezcla de 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxilato de metilo (120,0 mg, 0,36 mmol) y LiOH (34,5 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y se agitó agua (1 mL) a 50 °C durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~5. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar ácido 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxílico (950,0 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente sin más. purificación. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{11}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 287,0, hallado 286,9.

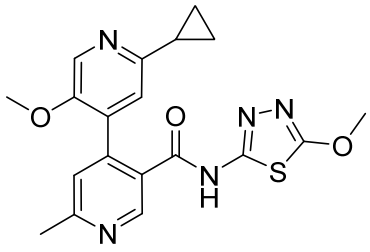
Paso 4: 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxamida



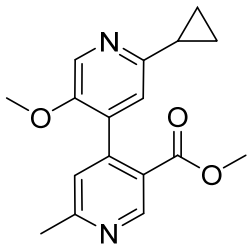
A una mezcla de ácido 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxílico (700,0 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se le añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (38,5 mg, 0,29 mmol) y NMI (120,0 mg, 1,46 mmol). A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (103,0 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~30% de acetonitrilo en agua en 40 min para producir 7-(2-fluoro -6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo(1,2-a)piridin-6-carboxamida (30,9 mg, 30%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}FN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 400,0; hallado 400,0. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 1H), 6,97 – 6,75 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

Ejemplo 51

2'-ciclopropil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

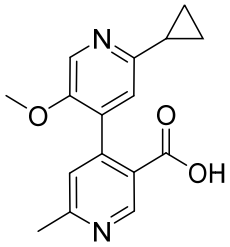


Paso 1: 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



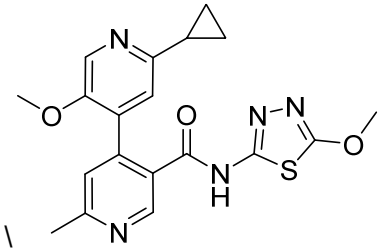
A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (800,0 mg, 2,73 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron añadió ácido ciclopropilborónico (235,0 mg, 2,73 mmol) y K_3PO_4 (1,2 g, 5,47 mmol) a 20 °C. A la solución anterior se añadió PdAMphos (230,1 mg, 0,27 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~70% en éter de petróleo en 25 min para producir 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (300,0 mg, 33%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{18}N_2O_3$) $(M+1)^+$, 299,2; hallado, 299,2.

Paso 2: 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (300,0 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (24,1 mg, 1,01 mmol) en agua (2 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (111,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_2O_3$) (M+1)+, 245,1; encontrado, 245,1

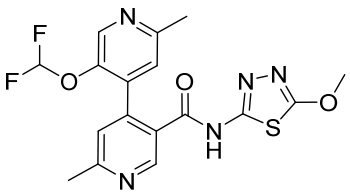
Paso 3: 2'-ciclopropil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



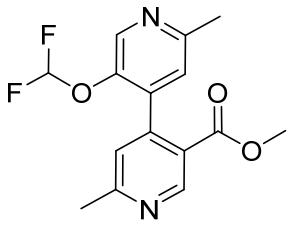
A una solución de ácido 2'-ciclopropil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (46,1 mg, 0,35 mmol) y 1-metilimidazol (144,3 mg, 1,76 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (98,3 mg; 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~55% en 30 min para producir 2'-ciclopropil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (82,4 mg, 58%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}N_5O_3S$) (M+1)+, 398,1; encontrado 398,1. NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,13 – 2,16 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 4H).

Ejemplo 52

5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



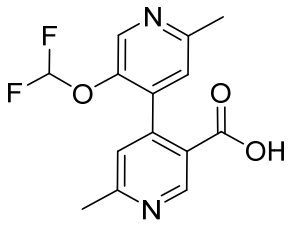
Paso 1 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



A una solución desgasificada de 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-

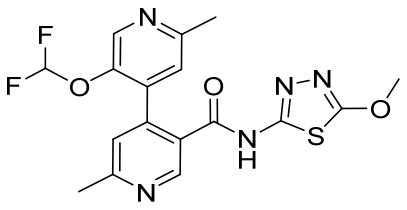
carboxilato de metilo (150,0 mg, 0,45 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se añadieron (1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II), $_2CO_3$ (186,3 mg, 1,35 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (63 mg, 0,50 mmol) a la mezcla anterior a 120 °C. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 horas. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~55% de acetonitrilo en agua en 40 min para producir metilo 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (70 mg, 42%) como un aceite amarillo MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}F_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 309,1; encontrado 309,1.

Paso 2 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (70,0 mg, 0,227 mmol) en metanol (1 mL) se le añadió NaOH (36,0 mg, 0,91 mmol) y Agua (1 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~30% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir ácido 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (60,0 mg, 89%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}F_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 295,1; hallado, 295,1.

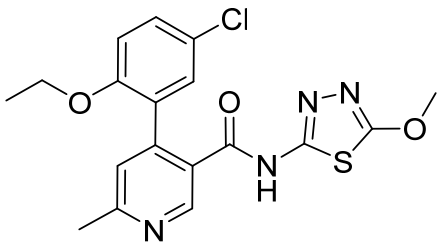
Paso 3 5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



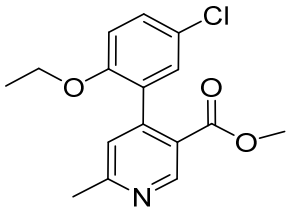
A una solución agitada de ácido 5'-(difluorometoxi)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (60,0 mg, 0,20 mmol) y 5-metoxi-1,3,4- tiadiazol-2-amina (26,0 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (84,0 mg, 1,02 mmol) a 25 °C. A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución de TCFH (56,0 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~38% en 30 min para producir 5'-(difluorometoxi)-N-(5-metoxi- 1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (25,0 mg, 29%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para ($C_{17}H_{15}F_2N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 408,1, encontrado 408,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,22 – 6,85 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 53

4-(5-cloro-2-etoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



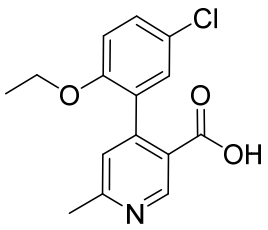
Paso 1 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 2,56 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadieron ácido (5-cloro-2-etoxifenil)borónico (513,0 mg, 2,56 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (209,0 mg, 0,25 mmol), K_2CO_3 (707,0 mg, 5,12 mmol) y Agua (2 mL) a 18 °C. La

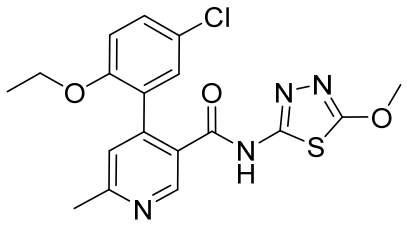
solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (6 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~45% en éter de petróleo en 40 min para producir metilo 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotinato (680,0 mg, 70%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClNO_3$) $(M+1)^+$; 306,0; hallado 306,0.

Paso 2 ácido 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotínico



A una solución de 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (200,0 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron LiOH (37,6 mg, 1,57 mmol) y agua (0,5 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotínico (160,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_3$) $(M+1)^+$; 292,0; hallado 292,0.

Paso 3 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

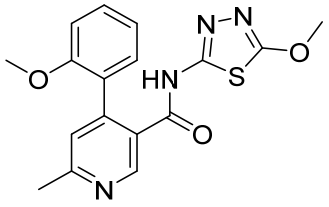


A una mezcla de ácido 4-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-metilnicotínico (160,0 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se le añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (69,1 mg, 0,52 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (108,0 mg, 1,31 mmol). Una solución de TCFH (184,0 mg; 0,65 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó

a 20 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~46% de acetonitrilo en agua en 40 min para producir 4-(5-cloro -2-etoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (42,0 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 405,0; hallado, 405,0. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 3H), 6,97 – 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,06 – 1,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 54

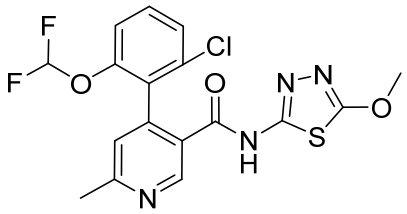
N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotinamida



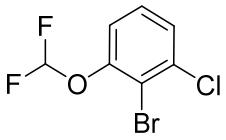
A una solución agitada del Producto Intermedio C (310,0 mg, 1,27 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (167,0 mg, 1,27 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió 1-metilimidazol (522,3 mg, 6,37 mmol). Luego se agregó TCFH (358,0 mg; 1,27 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~38% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir N-(5- metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-6-metilnicotinamida (219,0 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 357,1; hallado, 357,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 3H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 55

4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

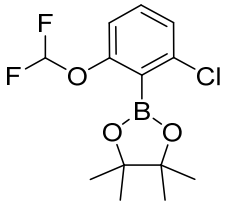


Paso 1: 2-bromo-1-cloro-3-(difluorometoxi)benceno



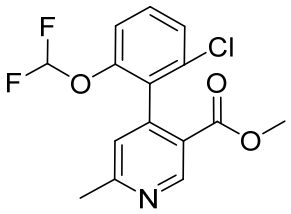
A una solución agitada de 2-bromo-3-clorofenol (5,0 g, 24,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió K_2CO_3 (10,0 g, 72,30 mmol) en agua (3 mL) a 23 °C. A la solución anterior se añadió clorodifluoroacetato de sodio (7,4 g, 48,20 mmol) a 23 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~20% en éter de petróleo en 25 min para proporcionar 2-bromo-1-cloro-3-(difluorometoxi)benceno (4,9 g, 75%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_7H_4BrClF_2O$) $(M+1)^+$, 256,9; encontrado, 257,0.

Paso 2: 2-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



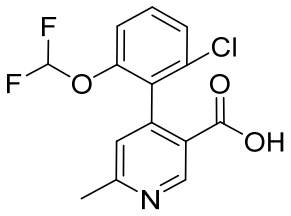
A una solución agitada de 2-bromo-1-cloro-3-(difluorometoxi)benceno (4,9 g, 19,03 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (9,7 g, 38,10 mmol), AcOK (3,7 g, 38,10 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 g, 1,90 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 3 hora en nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con acetato de etilo al 0~10% en éter de petróleo en 20 min para producir 2-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,6 g, 22%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{16}BClF_2O_3$) $(M+1)^+$, 305,1; encontrado, 305,0.

Paso 3: 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo



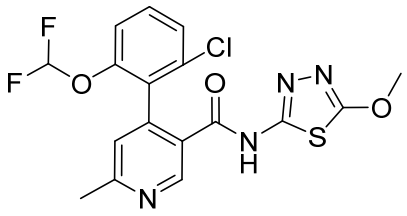
A una solución agitada de 2-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,6 g, 5,25 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadieron 4-yodo-6-metilnicotinato de metilo (728,1 mg, 2,63 mmol), K_2CO_3 (1,4 g, 10,51 mmol) y agua (1,2 mL). A la solución anterior se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (429,0 mg, 0,53 mmol) a 23 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~50% en 30 min para producir 4-(2 -cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (140,0 mg, 8%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClF_2NO_3$) $(M+1)^+$, 328,0, encontrado 328,2.

Paso 4: Ácido 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (140,0 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (20,0 mg, 0,85 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~50% en agua en 25 min para producir ácido 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (60,0 mg, 44%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{10}ClF_2NO_3$) $(M+1)^+$, 314,0, encontrado, 314,0.

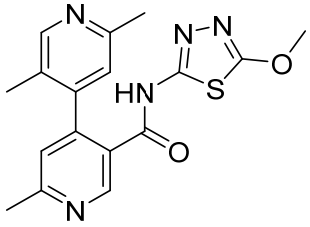
Paso 5: 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



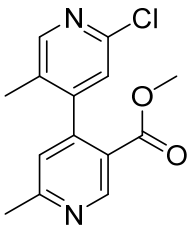
A una solución agitada de ácido 4-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotínico (50,0 mg, 0,159 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se le añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (21,0 mg, 0,16 mmol) y 1-metilimidazol (65,0 mg, 0,79 mmol). A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (45,0 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~50% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir 4-(2- cloro-6-(difluorometoxi)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (40,6 mg, 59%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}ClF_2N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 427,0, encontrado, 427,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 6,93 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 56

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

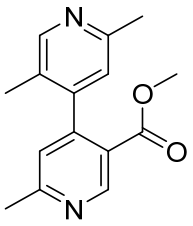


Paso 1 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



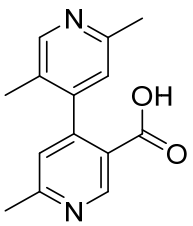
A una solución agitada de 4-bromo-2-cloro-5-metilpiridina (1,0 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadieron secuencialmente 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (1,3 g, 4,84 mmol), agua (1,6 mL) y K_2CO_3 (2,0 g, 14,53 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se le añadió $PdCl_2$(dppf) (354,0 mg, 0,48 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~60% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (588,0 mg, 37%) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 277,1; hallado, 277,1.

Paso 2 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



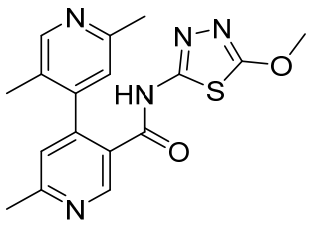
A una solución agitada de 2'-cloro-5',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (150,0 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadieron secuencialmente Trimetilboroxina (136,0 mg, 1,08 mmol), K_2CO_3 (225,0 mg, 1,63 mmol) y agua (0,2 mL) a 23 °C. A la solución anterior se le añadió $PdCl_2$(dppf) (39,7 mg, 0,05 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1 h bajo nitrógeno. Los volátiles se eliminaron al vacío y se purificaron directamente. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~50% en 30 min para producir 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (60,0 mg, 41%) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{16}N_2O_2$) $(M + 1)_+$, 257,1; hallado, 257,1.

Paso 3 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridin)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (160,0 mg, 0,63 mmol) en metanol (2 mL) se añadió hidróxido de sodio (50,4 mg, 1,26 mmol) en agua (1 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~30% en agua en 30 min para producir ácido 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (36,0 mg, 24%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{14}N_2O_2$) $(M + 1)_+$, 243,1; hallado, 243,1.

Paso 4 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

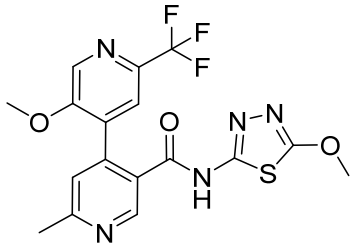


A una solución agitada de ácido 2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (36,0 mg, 0,15 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (19,5 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (61,0 mg, 0,74 mmol) a 25 °C. A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (41,7 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10% B a 30% B en 8 min, 30% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 1 mL; Número de pruebas: 4) para proporcionar N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',5',6-trimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (26,1 mg, 49%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 356,1; hallado, 356,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (br, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

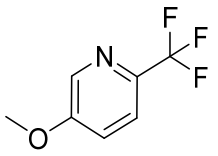
Ejemplo 57

5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-

carboxamida

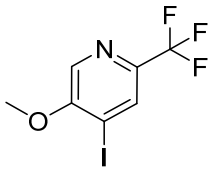


Paso 1: 5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina



A una solución agitada de 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (4,0 g, 24,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (40 mL) se añadieron K_2CO_3 (10,2 g, 73,6 mmol) y MeI (1,8 mL , 29,4 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~10% de acetato de etilo en éter de petróleo en 20 min para proporcionar 5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (3,5 g, 80%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_7H_6F_3NO$) $(M+1)^+$, 178,0; encontrado, 178,1.

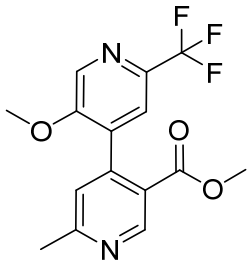
Paso 2: 4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina



A una solución desgasificada de 5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (5 mL) se le añadió gota a gota n-butillitio (4,5 mL, 11,29 mmol, 2,5 M en hexano) a -60 °C y se agitó a -60 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió una solución de I_2 (2,8 g, 11,29 mmol) en THF a la mezcla anterior a -60 °C. La solución resultante se agitó desde -60 °C hasta 23 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción

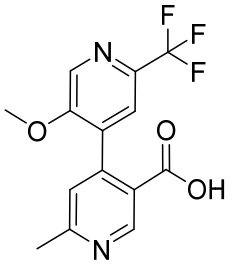
se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (8 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~90% en agua en 35 min para producir 4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (135,0 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_7H_5F_3INO$) $(M+1)^+$, 304; encontrado, 353,1.

Paso 3: 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (300,0 mg, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se añadieron secuencialmente 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (412,0 mg, 1,49 mmol), agua (0,3 mL) y K_2CO_3 (410,0 mg, 2,97 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se le añadió $PdCl_2$(dppf) (72,4 mg, 0,10 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla resultante se disolvió en DMF (4 mL) y se filtró. El filtrado se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~70% en 30 min para producir 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (140,0 mg, 43% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$) $(M+1)^+$, 327,0; encontrado, 327,1.

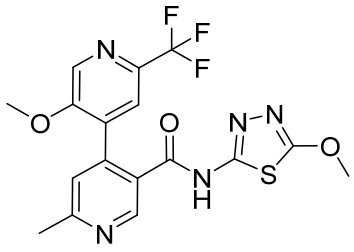
Paso 4: 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-

carboxilato de metilo (140,0 mg, 0,43 mmol) en metanol (1 mL) se le añadió NaOH (68,6 mg, 1,72 mmol) y agua (1,0 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1 h antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 25 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~60% en agua en 30 min para producir ácido 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (80,0 mg, 59%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$) $(M+1)^+$, 313,0; encontrado, 313,1.

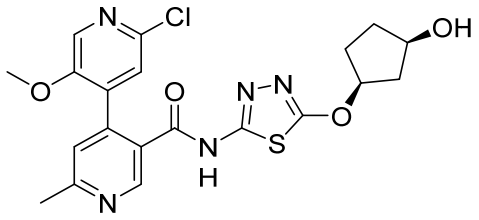
Paso 5: 5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

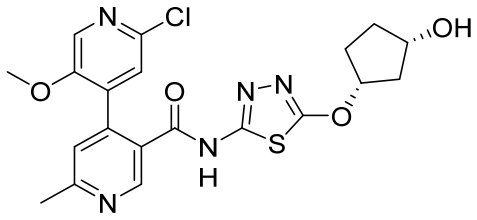


A una solución agitada de ácido 5'-metoxi-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (47,0 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) en atmósfera de argón se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (21,7 mg, 0,17 mmol) y 1-metilimidazol (61,5 mg, 0,75 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (0,15 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 23 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25% B a 35% B en 8 min, 35% B a 40% B en 15 min, 40% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,7) para producir 5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-2'-(trifluorometil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (14,3 mg, 22%) como un sólido blanco. MS ESI calculada para ($C_{17}H_{14}F_3N_5O_3S$) $[M + 1]^+$ 426; hallado 426,10. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplos 58 y 59

2'-cloro-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y 2'-cloro-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida





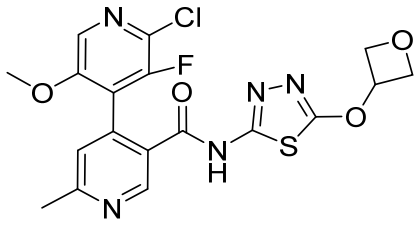
La mezcla de compuestos 2'-cloro-N-(5-(((1s,3r)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (42,6 mg) se separó mediante HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: Hex: DCM = 3: 1(0,1% FA)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; Velocidad de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% B a 50% B en 34 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 18,26; RT2(min): 26,54; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número de pruebas: 2) para producir 2'-cloro-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metilo-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (16,2 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco con el primer pico en HPLC quiral y 2'-cloro-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (16,6 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco con el segundo pico en HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta y se asignó de manera arbitraria.

2'-cloro-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,1; encontrado, 462,1, NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,01 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,88 (m, 1H).

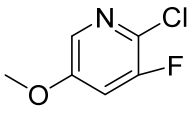
2'-cloro-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,1; hallado, 462,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,01 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,88 (m, 1H).

Ejemplo 60

2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

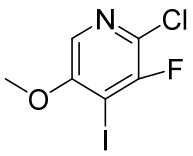


Paso 1 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina



A una solución de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (3,0 g, 20,33 mmol) en acetona (15 mL) se le añadió MeI (2,5 mL, 40,7 mmol) y K_2CO_3 (5,6 g, 40,7 mmol) a 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120,0 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~30% en éter de petróleo en 25 min para proporcionar 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina (2,1 g, 63% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para (C_6H_5ClFNO) $(M+1)^+$162,0; hallado 162,0.

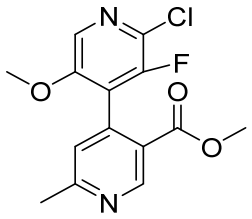
Paso 2 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina



A una solución desgasificada de 2-cloro-3-fluoro-5-metoxipiridina (2,1 g, 13,00 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se añadió gota a gota n-butillitio (5,8 mL, 14,30 mmol, 2,5 M en hexano) a -60 °C y se agitó a -60 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió yodo (3,6 g, 14,30 mmol) a la mezcla anterior a -60 °C. La solución resultante se agitó

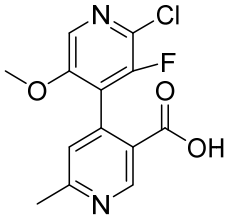
a 20 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~15% en éter de petróleo en 30 min para producir 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina (3,5 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_4ClFINO$) $(M+1)^+$, 287,9; encontrado, 288,0.

Paso 3 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución desgasificada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (3,0 g, 10,83 mmol) y 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina (2,1 g, 7,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron secuencialmente agua (4 mL), carbonato de potasio (3,0 g, 21,71 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,6 g, 2,19 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (2,2 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$, 311,1, encontrado 311,1.

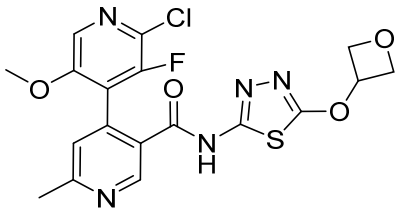
Paso 4 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-

carboxilato de metilo (800,0 mg, 2,57 mmol) en metanol (5 mL) se añadieron agua (5 mL) e hidróxido de sodio (412,0 mg, 10,30 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico sat. a pH ~6. La mezcla resultante se disolvió en acetonitrilo (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 0~10% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir ácido 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (260,0 mg, 32% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$, 297,0, encontrado 297,0.

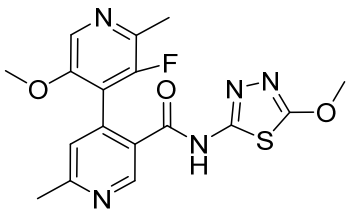
Paso 5 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



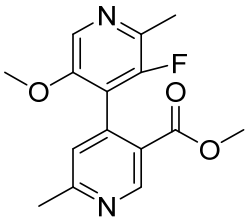
A una solución agitada de ácido 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol) y 5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (58,4 mg, 0,34 mmol, Ejemplo 13, Paso 1) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metilimidazol (110,7 mg, 1,35 mmol). Luego se agregó TCFH (95,0 mg; 0,34 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 30% B en 8 min. 30% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7,5) para producir 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridin)-3-carboxamida (56,0 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 452,1; encontrado 452,1. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 2H), 4,68 – 4,52 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 61

3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

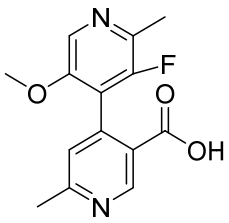


Paso 1 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (800,0 mg, 2,57 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadieron secuencialmente trimetilboroxina (388,0 mg, 3,09 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (188,0 mg, 0,26 mmol) y carbonato de potasio (1,0 g, 7,72 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 2 hora en nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la suspensión se filtró. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 mL) que se aplicó a una columna 80,0 C18 y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~45% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (268,0 mg, 32% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 291,1; encontrado 291,1.

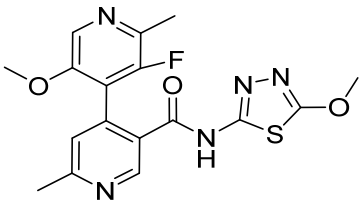
Paso 2 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridin)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (260,0 mg, 0,90 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadieron agua (1,5 mL) e hidróxido de sodio (143,0 mg, 3,58 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1

hora en nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico sat. a pH ~6. La mezcla resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 0~10% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir ácido 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (168,0 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 277,1; hallado, 277,1.

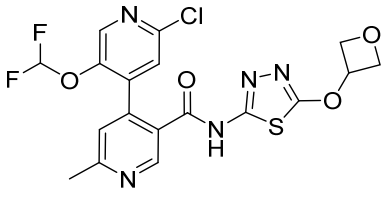
Paso 3 3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



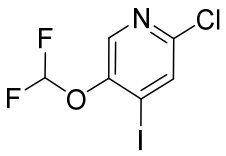
A una solución agitada de ácido 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (140,0 mg, 0,51 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (67,0 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metilimidazol (166,5 mg, 2,03 mmol). Luego se agregó TCFH (142,0 mg; 0,51 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~43% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir 3'-fluoro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (85,0 mg, 43% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}FN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 390,1; hallado 390,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 62

2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

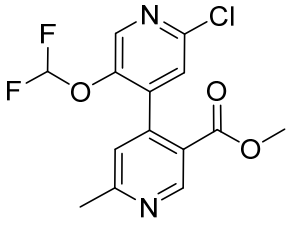


Paso 1 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina



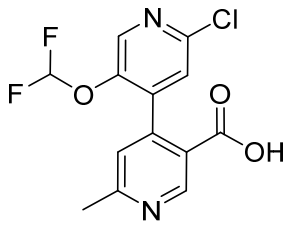
A una solución agitada de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (2,0 g, 7,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (2,4 g, 15,68 mmol) y Cs_2CO_3 (3,3 g, 10,18 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~21% en éter de petróleo en 30 min para producir 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (1,9 g, 76%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_3ClF_2INO$) $(M+1)^+$, 305,0; encontrado, 305,7.

Paso 2 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



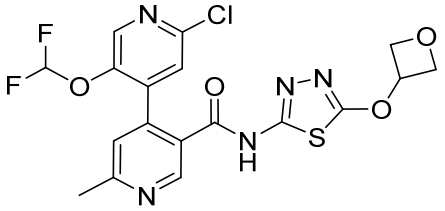
A una solución desgasificada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (2,3 g, 8,44 mmol) y 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (1,9 g, 6,22 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (1,8 mL) se añadieron K_2CO_3 (2,3 g, 16,93 mmol) y complejo de (1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) con diclorometano (1,4 g, 1,69 mmol) a 23 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (10 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con 0~45% de acetato de etilo en éter de petróleo en 30 min para producir 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 82%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}ClF_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 329,0; encontrado, 329,10.

Paso 3 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 5,17 mmol) en metanol (5 mL) se añadió una solución de NaOH (0,83 g, 20,69 mmol) en H_2O (1 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~6. La mezcla resultante se diluyó con DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~60% de acetonitrilo en agua en 35 min para producir ácido 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (120,0 mg, 6%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_9ClF_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 315,0; encontrado, 315,10.

Paso 4 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'- bipiridina)-3-carboxamida

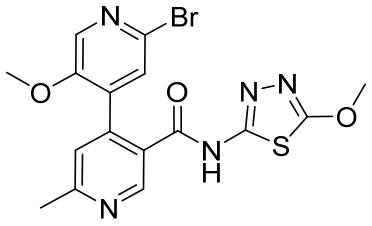


A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (347,0 mg, 1,10 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadieron 5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (191,0 mg, 1,10 mmol, Ejemplo 13, Paso 1) y 1-Metilimidazol (452,0 mg, 5,51 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (309,0 mg; 1,10 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 23 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción (2 mL) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 21% B a 31% B en 8 min, 31% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 3) para producir 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-N-

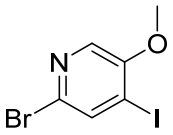
(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4 '-bipiridina)-3-carboxamida (52,9 mg, 10%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 470; encontrado, 470,15. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 – 6,82 (m, 1H), 5,70 – 5,64 (m, 1H), 4,92 – 4,88 (m, 2H), 4,66 – 4,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 63

2'-bromo-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

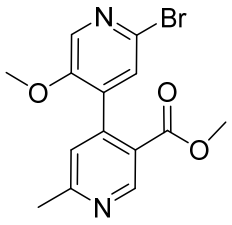


Paso 1 2-bromo-4-yodo-5-metoxipiridina



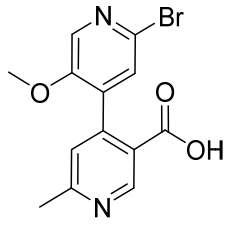
A una solución agitada de metanol (380,0 mg, 11,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadió NaH (230,0 mg, 5,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se añadió 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (1,4 g, 4,74 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. A continuación, la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80,0 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~20% en éter de petróleo en 25 min para proporcionar 2-bromo-4-yodo-5-metoxipiridina (1,2 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para (C_6H_5BrINO) $(M+1)^+$, 313,9; hallado 313,9.

Paso 2 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de metilo



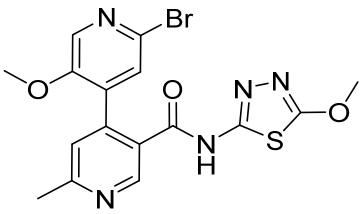
A una solución agitada de 2-bromo-4-yodo-5-metoxipiridina (200,0 mg, 0,64 mmol) y 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (265,0 mg, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,4 mL), carbonato de potasio (264,0 mg, 1,91 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) y diclorometano (52,0 mg, 0,06 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40,0 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~45% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (80,0 mg, 36% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}BrN_2O_3$) $(M+1)^+$, 337,0, encontrado 337,0.

Paso 3 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-ácido carboxílico



A una solución agitada de 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (175,0 mg, 0,52 mmol) en metanol (0,3 mL) se le añadió agua (0,3 mL) e hidróxido de sodio (83,0 mg, 2,08 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 hora en nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución sat. de ácido cítrico a un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (100,0 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}BrN_2O_3$) $(M+1)^+$, 323,0, hallado 323,1.

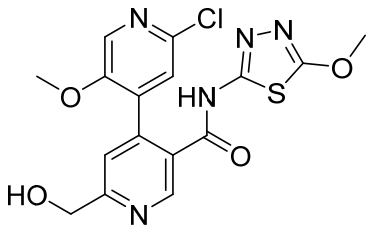
Paso 4 2'-bromo-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



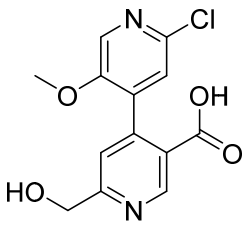
A una solución agitada de ácido 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (100,0 mg, 0,31 mmol) y 5-metoxi-1,3,4- tiadiazol-2-amina (40,0 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 1-metilimidazol (0,1 mL, 1,24 mmol). Luego se agregó TCFH (87,0 mg; 0,31 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 50% B a 55% B en 10 min, 55% B a 95% B en 10,2 min, 95% B a 95% B en 12 min, 95% B a 5% B en 12,2 min, 5% B a 5% B en 14 min; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 9; Volumen de inyección: 0,6 mL; Número de pruebas: 4) para producir 2'-bromo-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (45,0 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para $(C_{16}H_{14}BrN_5O_3S)$ $(M+1)^+$, 436,0; encontrado 436,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 64

2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

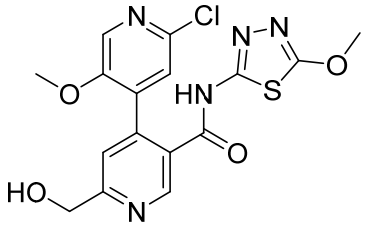


Paso 1 ácido 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico



A una solución de 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (300,0 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron LiOH (66,8 mg, 2,79 mmol) y Agua (0,5 mL) a 18 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico a pH 4~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (120,0 mg, 39%) como una suciedad marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 295,0; hallado, 295,0.

Paso 2 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

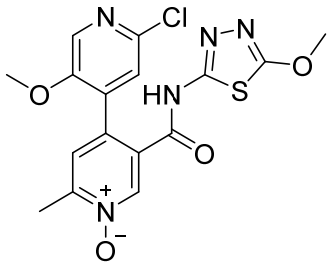


A una mezcla de ácido 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (250,0 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (120,0 mg, 0,91 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (188,0 mg, 2,21 mmol). Una solución de TCFH (321,0 mg; 1,14 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó a este gota a gota bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 18 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Xselect CSH C_{18} OBD Columna 30*150 mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (0,1% FA), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 20% B a 30% B en 8 min, 30% B a 95% B en 8,2 min, 95% B a 95% B en 9,7 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 6,68; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de pruebas: 3) para producir 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (75,2 mg, 24%) como un sólido blanco MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 408,0; encontrado 408,0. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s,

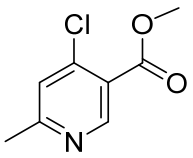
1H), 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,59 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H) , 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

Ejemplo 65

1-óxido de 2'-cloro-5'-metoxi-5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metil-(4,4'-bipiridina)

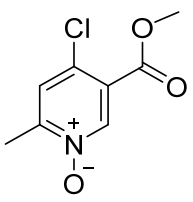


Paso 1 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo



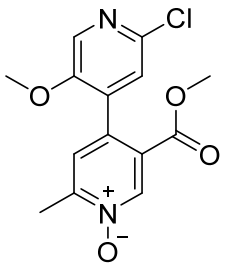
A una solución agitada de ácido 4-cloro-6-metilnicotínico (10,0 g, 58,30 mmol) y carbonato de potasio (24,1 g, 175,00 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (150 mL) se añadió yodometano (5,47 mL, 87,00 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~60% en éter de petróleo en 30 min para producir 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (8,5 g, 78%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_8ClNO_2$) $(M+1)^+$, 186,0, hallado 186,0.

Paso 2 1-óxido de 4-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina



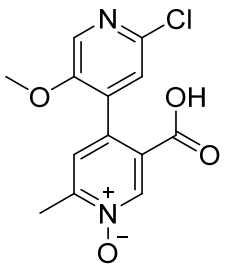
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (1,0 g, 5,39 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió mCPBA (1,3 g, 6,47 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tiosulfato de sodio, solución saturada de carbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en ACN (6 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~18% en agua en 22 min para producir 1-óxido de 4-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina (870,0 mg, 78%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_8H_8ClNO_3$) $(M+1)^+$, 202,0, hallado 202,0.

Paso 3 1-óxido de 2'-cloro-5'-metoxi-5-(metoxicarbonil)-2-metil-(4,4'-bipiridina)



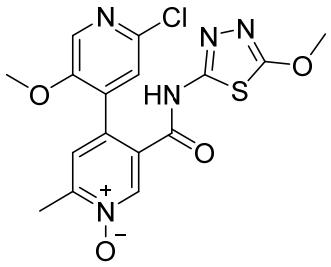
A una solución agitada de 1-óxido de 4-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina (600,0 mg, 2,98 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1,7 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (837,0 mg, 4,46 mmol), K_2CO_3 (1234,0 mg, 8,93 mmol) y (1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno)dicloro (194,0 mg, 0,29 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno antes de filtrarla. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL), se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~28% en agua en 30 min para producir 1-óxido de 2'-cloro-5'-metoxi-5-(metoxicarbonil)-2-metil-(4,4'-bipiridina) (500,0 mg, 53%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 309,0, hallado 309,0.

Paso 4 1-óxido de 5-carboxi-2'-cloro-5'-metoxi-2-metil-(4,4'-bipiridina)



A una solución agitada de 1-óxido de 2'-cloro-5'-metoxi-5-(metoxicarbonil)-2-metil-(4,4'-bipiridina) (250,0 mg, 0,81 mmol) en metanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió NaOH (130,0 mg, 3,24 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó con ácido cítrico a pH ~6, se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~34% de acetonitrilo en agua en 20 min para producir 1-óxido de 5-carboxi-2'-cloro-5'-metoxi-2-metil-(4,4'-bipiridina) (220,0 mg, 90%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 295,0, hallado 295,0.

Paso 5 1-óxido de 2'-cloro -5'-metoxi-5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metil-(4,4'-bipiridina)

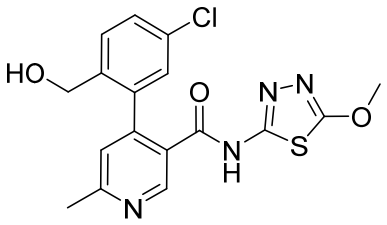


A una solución de 1-óxido de 5-carboxi-2'-cloro-5'-metoxi-2-metil-(4,4'-bipiridina) (180,0 mg, 0,61 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (251,0 mg, 3,05 mmol). Una solución de TCFH (172,0 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió al mismo a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 hora. La mezcla resultante (5 mL) se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~51% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener un sólido blancuzco (85%), que se purificó además por prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: Columna Xselect CSH F-Fenilo OBD, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 20 % B a 50 % B en 10 min. 50 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 10) para obtener el 1-óxido de 2'-cloro-5'-metoxi-5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-

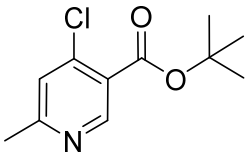
il)carbamoil)-2-metil-(4,4'-bipiridina) (80,0 mg, 32%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 408,0, hallado 408,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 66

4-(5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

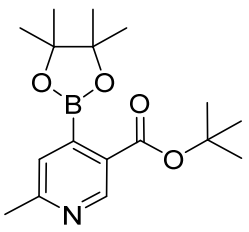


Paso 1 4-cloro-6-metilnicotinato de *tert*-butilo



A una solución agitada de ácido 4-cloro-6-metoxipicolínico (5,0 g, 29,10 mmol) en Diclorometano (50 mL) se agregaron dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,5 g, 43,70 mmol) y DMAP (356,1 mg, 2,91 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (10 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se fluyó con acetato de etilo al 0~30% en éter de petróleo en 35 min para producir 4-cloro-6-metilnicotinato de *tert*-butilo (3,0 g, 45%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_{11}H_{14}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 228,0; 228,1.

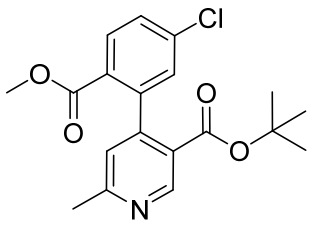
Paso 2 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de *tert*-butilo (3,0 g, 13,18 mmol)

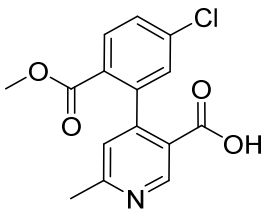
en 1,4-Dioxano (50 mL) se añadieron Bis(pinacolato)diborón (16,7 g, 65,90 mmol), AcOK (2,6 g, 26,40 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 g, 1,32 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con 0~30% de acetato de etilo en éter de petróleo en 35 min para obtener nicotinato de *tert*-butilo 6-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) (4,6 g, 98%) como aceite incoloro. MS ESI calculada para ($C_{17}H_{26}BNO_4$) $(M+1)^+$, 320,2; hallado, 320,2.

Paso 3: 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)-6-metilnicotinato de *tert*-butilo.



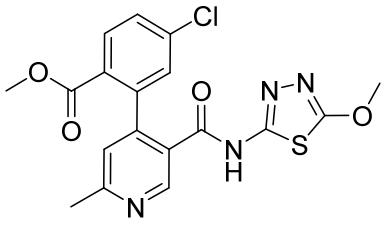
A una solución agitada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) nicotinato de *tert*-butilo (2,0 g, 6,27 mmol) en 1,4-Dioxano (30 mL) se añadieron 4-cloro-2-iodobenzoato de metilo (1,8 g, 6,27 mmol), K_2CO_3 (2,6 g, 18,80 mmol) y Agua (3 mL) a 23 °C. A la solución anterior se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (512,2 mg, 0,63 mmol) a 23 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se fluyó con 0%~40% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 25 min para obtener 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)-6-metilnicotinato de *tert*-butilo (2,0 g, 86%) como aceite incoloro MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}ClNO_4$) $(M+1)^+$, 362,1, hallado 362,2.

Paso 4 Ácido 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonilo)fenil)-6-metilnicotínico



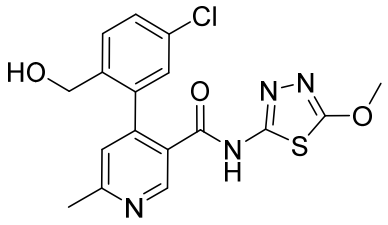
A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)-6-metilnicotinato de *tert*-butilo (500,0 mg, 1,38 mmol) en Diclorometano (6 mL) se añadió TFA (3 mL) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. El disolvente orgánico se eliminó al vacío para obtener sal TFA del ácido 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonilo)fenil)-6-metilnicotínico (425,0 mg, 98%) como aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClNO_4$) $(M+1)^+$, 306,1, hallado 306,3.

Paso 5 4-cloro-2-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il) carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo



A una solución agitada de ácido 4-(5-cloro-2-(metoxicarbonilo) fenil)-6-metilnicotínico (420,0 mg, 1,37 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (180,0 mg, 1,37 mmol) y 1-metilimidazol (564,0 mg, 6,87 mmol). A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (386,0 mg; 1,37 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La suspensión se filtró. La torta de filtración se recogió, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío para producir 4-cloro-2-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il) carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo (450,0 mg, 76%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}ClN_4O_4S$) $(M+1)^+$; 419,0; hallado, 419,0.

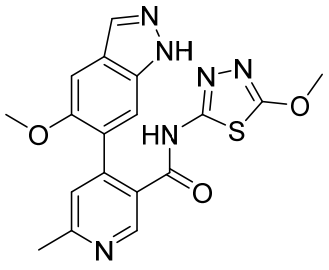
Paso 6 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



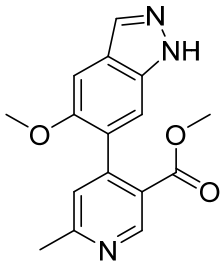
A una solución agitada de 4-cloro-2-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo (70,0 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió hidruro de aluminio y litio (31,1 mg, 0,82 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua y se acidificó con ácido cítrico hasta alcanzar un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una n una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~50% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (26,6 mg, 40%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 391,1; hallado, 391,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,37 (br, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 67

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinamida

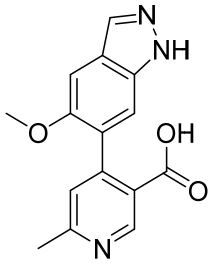


Paso 1 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinato de metilo



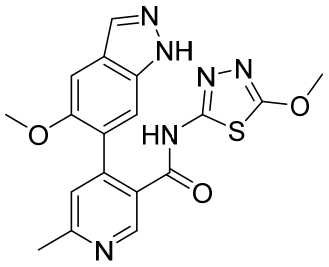
A una solución agitada de 6-bromo-5-metoxi-1H-indazol (500,0 mg, 2,20 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se añadió 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (915,1 mg, 3,30 mmol) a 20 °C. A la solución anterior se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (913,2 mg, 6,61 mmol), agua (1 mL) y $PdCl_2$(dtbpf) (143,2 mg, 0,22 mmol) a 20 °C. Luego la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~20% de metanol en diclorometano en 25 min para obtener 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinato de metilo (341,0 mg, 51%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 298,1. encontrado: 298,0.

Paso 2 Ácido 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinato de metilo (300,0 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1,5 mL) se añadió agua (1,5 mL) y LiOH (48,3 mg, 2,01 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua (5 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~3. Se filtró la suspensión. La torta del filtro se lavó con agua, se secó al vacío para obtener ácido 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotínico (54,0 mg, crudo) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 284,1. encontrado: 284,0.

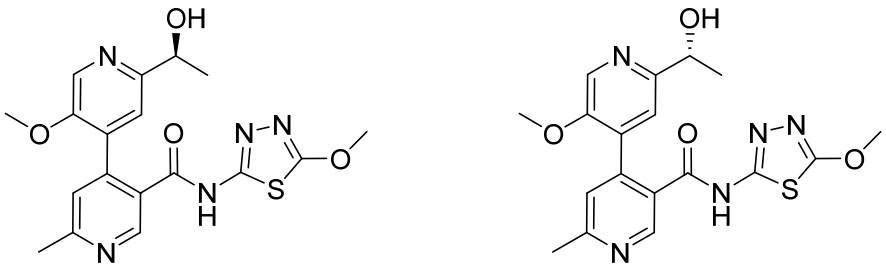
3 N(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinamida



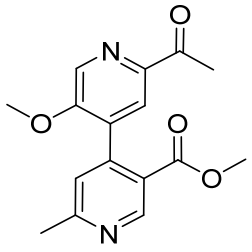
A una solución agitada de ácido 4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotínico (54,0 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron la 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (25,0 mg, 0,19 mmol) y el 1-metil-1H-imidazol (78,0 mg, 0,95 mmol) a 20 °C. A la solución anterior se añadió una solución de TCFH (53,6 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h bajo nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~100% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-indazol-6-il)-6-metilnicotinamida (68,6 mg, 88%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_3$) $(M+1)^+$, 397,1 encontrado: 397,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,49 (s, 3H) 2,62 (s, 3H).

Ejemplos 68 y 69

(*R*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (S)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

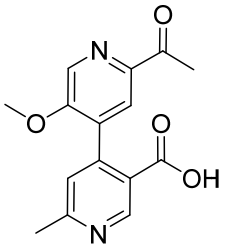


Paso 1: 2'-acetil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



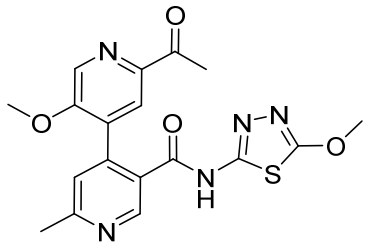
A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,13 mmol) en Tolueno (15 mL) se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,6 g, 5,12 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estano (3,7 g, 10,26 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió con metanol (10 mL) y HCl (2 mL, conc.) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se basificó con sat. $NaHCO_3$ acuoso hasta pH 7~8 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (4 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~9% de metanol en diclorometano en 30 min para obtener 2'-acetil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (680,0 mg, 58%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_2O_4$) $(M+1)^+$, 301,1; hallado, 301,1

Paso 2 Ácido 2'-acetil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



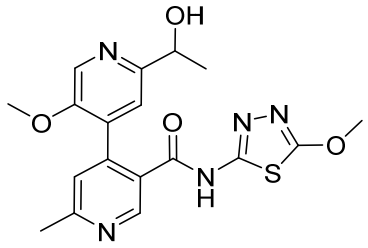
A una solución agitada de 2’-acetilo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (650,0 g; 2,16 mmol) en metanol (3 mL) se agregaron NaOH (325,0 g; 8,12 mmol) y agua (3 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h antes de diluirse con agua. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para formar ácido 2'-acetil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridin)-3-carboxílico (550,0 mg; crudo) en forma de sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) $(M+1)^+$, 287,1; hallado, 287,1

Paso 3 2'-acetil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución de ácido 2'-acetil-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (530,0 mg, 1,82 mmol) y a la 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (241,0 mg, 1,82 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (759,0 mg, 9,14 mmol) a 25 °C. A lo anterior se añadió una solución de N-(cloro(dimetilamino)metileno)-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato(V) (518,0 mg, 1,82 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 25 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió NaOH (0,3 mL, 1 N) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 minutos, y luego se acidificó con ácido cítrico hasta alcanzar un pH de 5~6. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~40% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-acetil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (450,0 mg, 40%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 400,1; hallado, 400,1

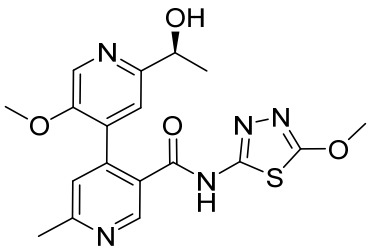
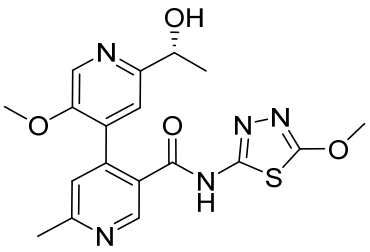
Paso 4 2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 2'-acetil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (450,0 mg, 1,12 mmol) en metanol (4 mL) se añadió $NaBH_4$ (85,0 mg, 2,25 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~20% en agua en 45 min para producir 2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

(150,0 mg, 32%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 402,1; hallado, 402,2

Paso 5 (*R*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (S)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

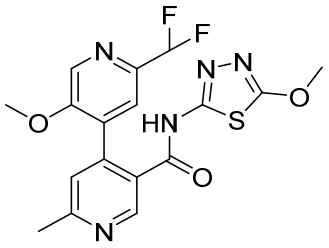
El compuesto racémico (150,0 mg) se separó mediante HPLC quiral preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: MtBE--HPLC, Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 16 mL/min; gradiente: 10% B a 10% B en 23 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 13,43; RT2(min): 19,75; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 1,1 mL; Número de pruebas: 3) para obtener (*R*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (56,6 mg, 37%) como sólido blanco con un tiempo de retención más corto en la HPLC quiral y (*S*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (58,0 mg, 38%) como sólido blanco con un tiempo de retención más largo en la HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta y se asignó de manera arbitraria.

(*R*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 402,1; hallado, 402,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

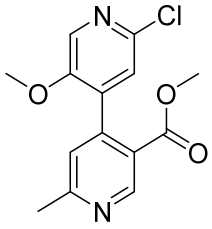
(*S*)-2'-(1-hidroxietil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 402,1; hallado, 402,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 70

2'-acetil-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

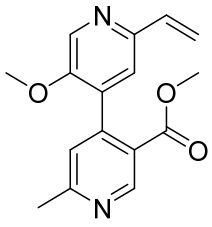


Paso 1: 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada del ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (3,0 g, 10,76 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadieron secuencialmente metanol (3 mL) y (Trimetilsililo) diazometano (2,5 g, 21,54 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g y se eluyó con 0~65% de acetato de etilo en éter de petróleo en 40 min para obtener el 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 78%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 293,1; hallado, 293,2.

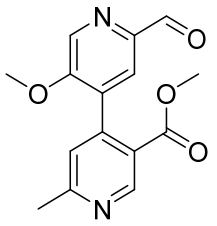
Paso 2: 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de

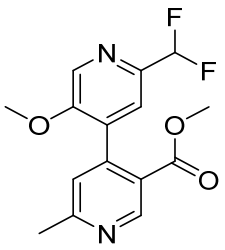
metilo (500,0 mg, 1,71 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 mL) se añadió secuencialmente agua (1,5 mL), trifluoro(vinilo)-l4-borano, sal de potasio (343,0 mg, 2,56 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno-dicloruro de paladio(II)diclorometano (139,0 mg, 0,17 mmol) y K_2CO_3 (708,0 mg, 5,12 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~35% de acetonitrilo en agua en el plazo de 30 min para obtener 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (420,0 mg, 85%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_2O_3$) $(M+1)^+$, 285,1; hallado, 285,3.

Paso 3: 2'-formil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



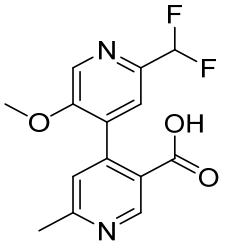
A una solución agitada de 5'-metoxi-6-metil-2'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (370,0 mg, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron secuencialmente agua (10 mL), periodato de sodio (1,1 g, 5,21 mmol) y tetróxido de osmio (0,04 mL, 0,13 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~71% en éter de petróleo en 30 min para obtener el 2'-formil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (255,0 mg, 67%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) $(M+1)^+$, 287,1, hallado, 287,2.

Paso 4: 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



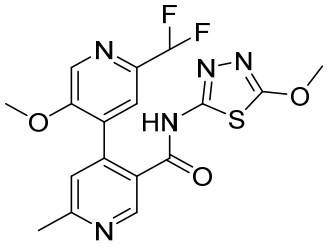
A una solución agitada de 2'-formil-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (230,0 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió DAST (0,2 mL, 1,61 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 48 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~40% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (160,0 mg, 63%) como aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}F_2N_2O_3$) $(M + 1)^+$, 309,1, hallado 309,2.

Paso 5 Ácido 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (160,0 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,5 mL) e hidróxido de litio (49,7 mg, 2,08 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico a pH 5~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150,0 mg, 93%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}F_2N_2O_3$) $(M+1)^+$, 295,1, hallado 295,2.

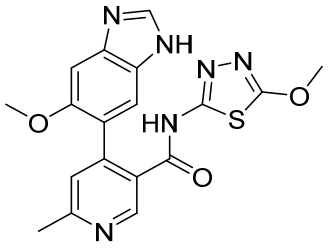
Paso 6 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



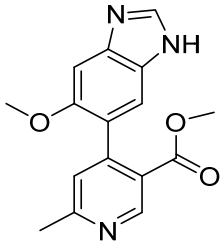
A una solución agitada de ácido 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (200,0 mg, 0,68 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (89,0 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 1-metilimidazol (0,2 mL, 2,72 mmol). A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución de TCFH (191,0 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 23ºC. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción (2 mL) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna OBD XBridge Prep Fenil, 19 × 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 27% B a 27% B en 8 min, 27% B a 95% B en 9,2 min, 95% B a 95% B en 10,5 min, 95% B a 5% B en 11 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7; Volumen de inyección: 05 mL; Número de pruebas: 4) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (78,5 mg, 27%) como sólido blanco. MS ESI calculada para ($C_{17}H_{15}F_2N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 408,1; hallado 408,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 – 6,82 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 71

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-benzidimazol-6-il)-6-metilnicotinamida

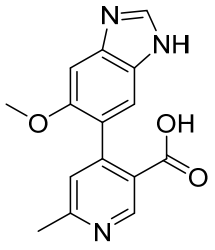


Paso 1: 4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol (500,0 mg, 2,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió nicotinato de metilo 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) (1,2 g, 4,40 mmol) a 23 °C. A la solución anterior se le añadió K_2CO_3 (913,0 mg, 6,61 mmol) en Agua (1 mL) y Pd (dtbpf)Cl_2 (143,2 mg, 0,22 mmol) a 23 °C. Luego la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0~20% de metanol en diclorometano en 35 min para obtener 4-(5-metoxi-1H-() -6-il)-6-metilnicotinato de metilo (142,0 mg, 20%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 298,1; hallado 298,1.

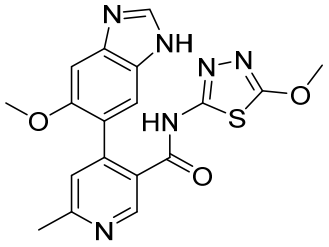
Paso 2: Ácido 4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotinato de metilo (140,0 mg, 0,47 mmol) en THF (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió LiOH (22,6 mg, 0,94 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotínico (60,0 mg, crudo) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 284,1; hallado, 284,1.

Paso 3 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-

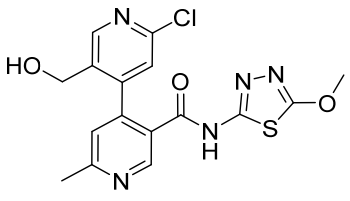
metilnicotinamida



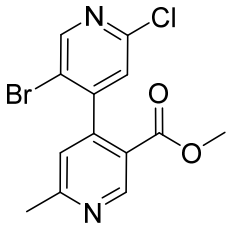
A una solución agitada de ácido 4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotínico (50,0 mg, 0,17 mmol), 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (23,2 mg, 0,17 mmol) y 1-metilimidazol (72,5 mg, 0,88 mmol) en acetonitrilo (1 mL). A lo anterior se agregó una solución de TCFH (49,6 mg; 0,17 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna OBD X Bridge Prep Fenil, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 48% B a 48% B en 10 min, 48% B a 95% B en 11,2 min, 95% B a 95% B en 12,5 min, 95% B a 5% B en 13 min, 5% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7) Para obtener N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-6-metilnicotinamida (14,4 mg, 20%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 397,1, hallado 397,2. NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (br, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 72

2'-cloro-5'-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

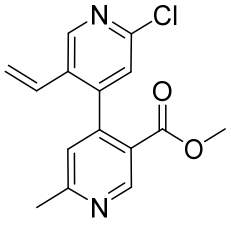


Paso 1: 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



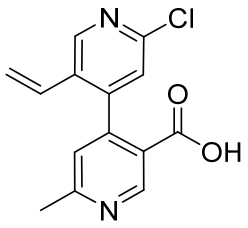
A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-yodopiridina (1,0 g, 3,24 mmol) y 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (2,7 g, 9,71 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) y Agua (1 mL) se añadieron K_3PO_4 (0,9 g, 6,47 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,2 g, 0,32 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 35 min para obtener el 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (770,0 mg, 51%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}BrClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 341,0, hallado 341,0.

Paso 2: 2'-metoxi-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



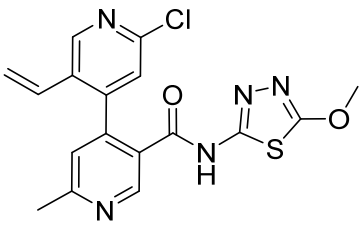
A una solución de 5'-bromo-2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (770,0 mg, 2,25 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (347,0 mg, 2,25 mmol) en Tolueno (4 mL) y Agua (1 mL) se añadieron fosfato potásico (393,0 mg, 2,25 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (1039,0 mg, 2,25 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~75% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (240,0 mg, 33%) como aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 289,1; hallado 289,1.

Paso 3 Ácido 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



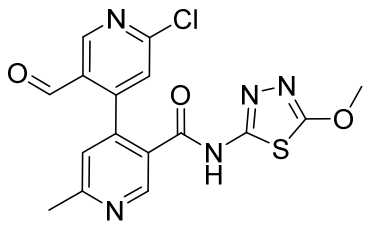
A una solución agitada de 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (30,0 mg, 0,11 mmol) en THF (1 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio (3,0 mg, 0,11 mmol) en agua (0,2 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (40,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{11}ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 275,1; hallado 275,1.

Paso 4 2'--5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



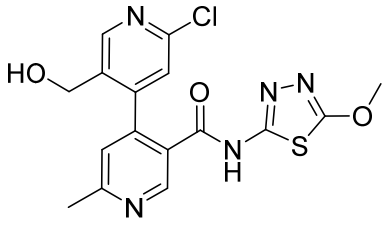
A una solución de ácido 2'-cloro-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (40,0 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (19,1 mg, 0,14 mmol) y 1-metilimidazol (59,6 mg, 0,73 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. A la solución anterior se añadió TCFH (40,8 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 20 °C en nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se filtró la suspensión. La pasta de filtro se recopiló y se secó al vacío para obtener 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (18,0 mg, 32%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}ClN_5O_2S$) (M+1)+, 388,1; hallado, 388,1.

Paso 5 2'-cloro-5'-formil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución de 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-5'-vinil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (18,0 mg, 0,04 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (1 mL) y agua (0,3 mL) se añadieron tetróxido de osmio (11,2 mg, 0,04 mmol) y periodato de sodio (9,9 mg, 0,04 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2'-cloro-5'-formil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (34,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClN_5O_5S$) $(M + 1)^+$, 390,0; hallado, 390,0.

Paso 6 2'-cloro-5'-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

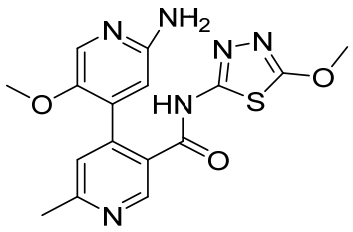


A una solución agitada de 2'-cloro-5'-formil-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (34,0 mg, 0,08 mmol) en metanol (1 mL) se añadió borohidruro de sodio (6,6 mg, 0,17 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~55% de acetonitrilo en agua en 35 min para obtener 2'-cloro-5'-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (8,3 mg, 23%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 392,1; hallado 392,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 5,53 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

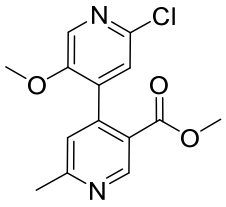
Ejemplo 73

2'-amino-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-

carboxamida

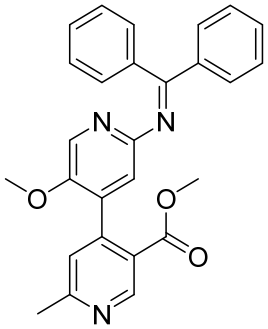


Paso 1: 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (2,0 g, 7,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron K_2CO_3 (1,9 g, 14,35 mmol) y MeI (1,5 g, 10,76 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió con DMF (8 mL), se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~48% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 67%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 293,0, hallado 293,1.

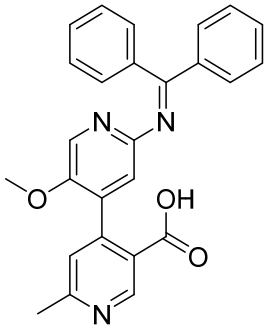
Paso 2 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (500,0 mg, 1,70 mmol) en 1,4-Dioxano (6 mL) se añadió difenilmetanimina (464,0 mg,

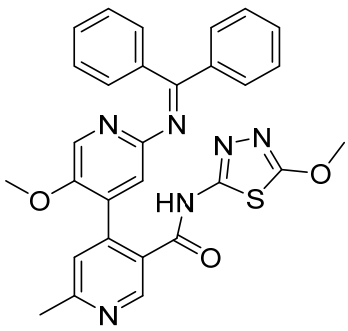
2,56 mmol), Cs_2CO_3 (1670,0 mg, 5,12 mmol), $Pd(OAc)_2$ (38,3 mg, 0,17 mmol) y BINAP (213,0 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL), se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~51% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (600,0 mg, 79%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{27}H_{23}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 438,1, hallado 438,1.

Paso 3: ácido 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



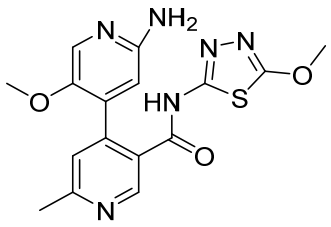
A una solución agitada de 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (560,0 mg, 1,28 mmol) en metanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió NaOH (205,0 mg, 5,12 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-(difluorometil)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (500,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{26}H_{21}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 424,1, hallado 424,2.

Paso 4 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



n una solución agitada de ácido 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-6-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (480,0 mg, 1,13 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadieron secuencialmente 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (149,0 mg, 1,13 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (465,0 mg, 5,67 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (318,0 mg; 1,133 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 25 C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución resultante (6 mL) se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~45% de acetonitrilo en agua en 45 min para obtener 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (320,0 mg, 50%) como sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{29}H_{24}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 537,1, hallado 537,3.

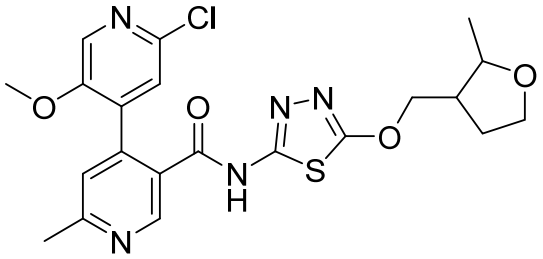
Paso 5 2'-amino-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



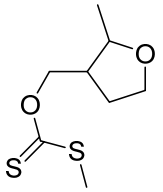
A una solución agitada de 2'-((difenilmetileno)amino)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (300,0 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió HCl (0,6 mL, 1,20 mmol, 2 N) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 ˚C durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en ACN (2 mL) y se purificó mediante prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30 * 150mm 5 µm; Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 6 % B a 13 % B en 8 min. 13 % B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 5,43.; Volumen de Inyección: 0,6 mL; Número de pruebas: 4) para obtener 2'-amino-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (64,3 mg, 30%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 373,1, hallado 373,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 74

2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

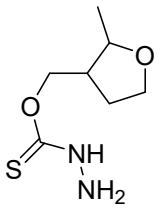


Paso 1 O-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metil) carbonoditioato de S-metilo



A una mezcla de NaH (41,3 mg, 1,03 mmol, 60%) en THF (2 mL) se añadió (2-metiltetrahidrofurano-3-ilo) metanol (100,0 mg, 0,86 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió CS_2 (98,1 mg, 1,29 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a 0 °C durante 10 min, y después se añadió MeI (183,1 mg, 1,29 mmol) a la mezcla anterior a 5 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~20% en éter de petróleo en 20 min. para obtener carbonoditioato de S-metilo O-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo) (140,0 mg, 76%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculado para ($C_8H_{14}O_2S_2$) $(M+1)^+$; 206,0.

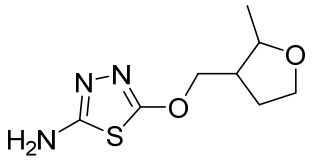
Paso 2 hidrazinocarbotioato de O-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo)



A una solución agitada de carbonoditioato de S-metilo ((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo) (140,0 mg, 0,68 mmol) en metanol (1 mL) se añadió hidrazina (24,0 mg, 0,75 mmol, 80%) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. El solvente orgánico se

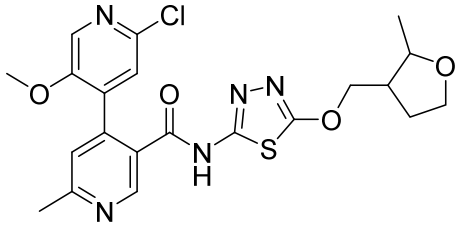
eliminó al vacío para obtener O-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)metil) hidrazinacarbotioato (130,0 mg; bruto) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculado para ($C_7H_{14}N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 191,1.

Paso 3 5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinocarbotioato de O-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo) (130,0 mg, 0,68 mmol) en metanol (1 mL) se añadieron TEA (138,4 mg, 1,37 mmol) y bromuro ciánico (80,0 mg, 0,75 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 20 g y se eluyó con 0%~10% de metanol en diclorometano dentro de los 25 min para obtener 5-((2- metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (70,0 mg, 47%)como un sólido de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{13}N_3O_2$ S) $(M+1)^+$, 216,1; hallado 216,1.

Paso 4 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

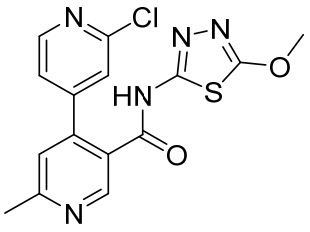


A una solución agitada de 5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il) metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (60,0 mg, 0,28 mmol), el Producto Intermedio G (78,0 mg, 0,28 mmol) y 1-metilimidazol (114 mg, 1,39 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) y se añadió una solución de TCFH (78,0 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~50% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-

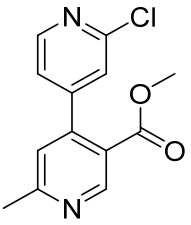
bipiridina)-3-carboxamida (83,2 mg, 62%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1, hallado 476,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,72 - 3,54 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Ejemplo 75

2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

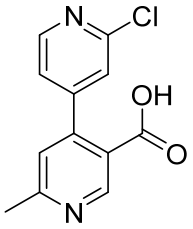


Paso 1 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



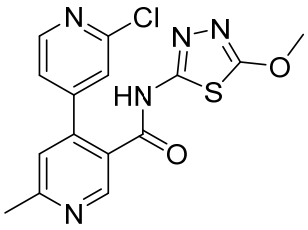
A una solución agitada de 4-bromo-2-cloropiridina (100,0 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadieron secuencialmente 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) nicotinato de metilo (288,0 mg, 1,04 mmol), K_2CO_3 (215,0 mg, 1,56 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (76,0 mg, 0,10 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5~50% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (120,0 mg, 83%) como sólido gris. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 263,0; hallado, 263,1.

Paso 2 Ácido 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución de 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (340,0 mg, 1,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (0,7 mL) se añadió hidróxido de litio (93,0 mg, 3,88 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 2 h. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150,0 mg, crudo) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_9ClN_2O_2$) $(M + 1)_+$, 249,0; hallado, 249,0.

Paso 3 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

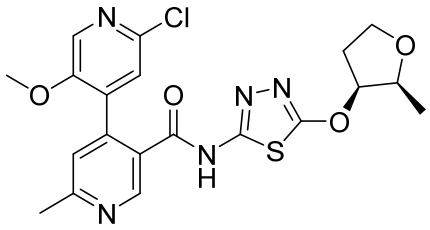


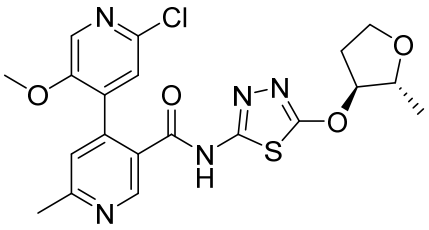
A una mezcla de 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (82,0 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió ácido 2'-cloro-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (130,0 mg, 0,52 mmol) y NMI (215,0 mg, 2,61 mmol). A lo anterior se añadió una solución de TCFH (161,0 mg, 0,58 mmol) en acetonitrilo (1 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluido con 5%~ 40% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (100,9 mg, 53%) como sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 362,0; hallado, 362,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 13,03 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplos 76 y 77

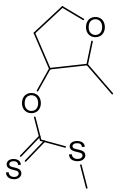
2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3r)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-

2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3s)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



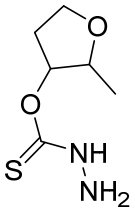


Paso 1 carbonoditioato de S-(2-metiltetrahidrofurano-3-il)



A una solución de 2-metiltetrahidrofurano-3-ol (300,0 mg, 2,94 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (141,0 mg, 3,52 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadió CS_2 (0,26 mL, 4,41 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a 0 °C durante 10 min. A continuación, se añadió MeI (0,3 mL, 4,41 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener carbonoditioato de S-metil O-(2-metiltetrahidrofurano-3-il) (534,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculado para ($C_7H_{12}O_2S_2$) $(M+1)^+$; 193,0.

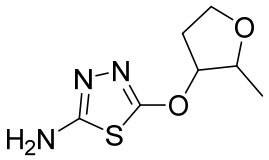
Paso 2 hidrazinocarboato de O-(2-metiltetrahidrofurano-3-ilo)



A una solución agitada de carbonoditioato de S-metilo O-(2-metiltetrahidrofurano-3-il) (530,0 mg, 2,76 mmol) en metanol (5 mL) se agregó hidrazina (121,2 mg, 3,03 mmol, 80%) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 min. El disolvente orgánico se eliminó

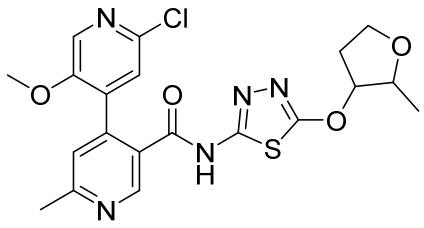
al vacío para obtener hidrazinocarboato de O-(2-metiltetrahidrofurano-3-il) (460,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_{12}N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 177,1; hallado 177,0

Paso 3 5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinocarboato de O-(2-metiltetrahidrofurano-3-il) (460,0 mg, 2,61 mmol) en metanol (2,5 mL) se agregaron TEA (0,7 mL, 5,22 mmol) y BrCN (301,0 mg, 2,87 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM (0,2/2 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~20% de metanol en diclorometilo dentro de los 30 min para obtener 5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (144,0 mg, 27%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_7H_{11}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 202,1; hallado, 202,1.

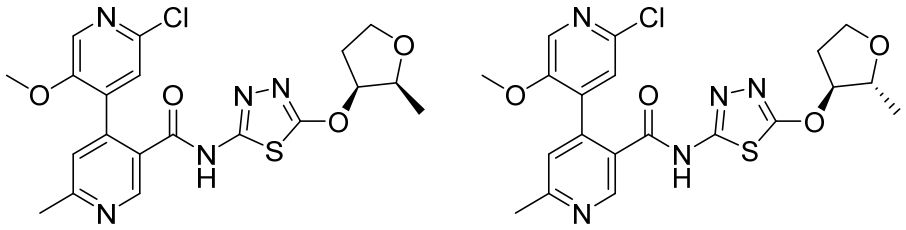
Paso 4 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (120,0 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregaron Producto Intermedio G (166,0 mg, 0,59 mmol) y 1-metilimidazol (0,23 mL, 2,98 mmol) a 20 °C. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (168,0 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a 20 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~80% de acetonitrilo en agua dentro 45 min para obtener 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-

bipiridina)-3-carboxamida (181,6 mg, 65%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,2.

Paso 5 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3r)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3s)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



Una mezcla de 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-((2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (181,6 mg) se separaron por prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: columna Xselect CSH C18 OBD 30 × 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: Agua (0,1%FA), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 28% B a 32% B en 12 min, 32% B a 95% B en 12,2 min, 95% B a 95% B en 13,7 min, 95% B a 5% B en 15 min, 5% B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 8,92, 11,35(min): ; Volumen de inyección: 1,2 mL; Número de pruebas: 2) para obtener 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3r)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (40,7 mg, 22%) como un sólido blanco con menor tiempo de retención en la prep-HPLC y 2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3s)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (51,6 mg, 28%) como un sólido blanco con mayor tiempo de retención en la prep-HPLC. No se determinó la estereoquímica absoluta y se asignó de manera arbitraria.

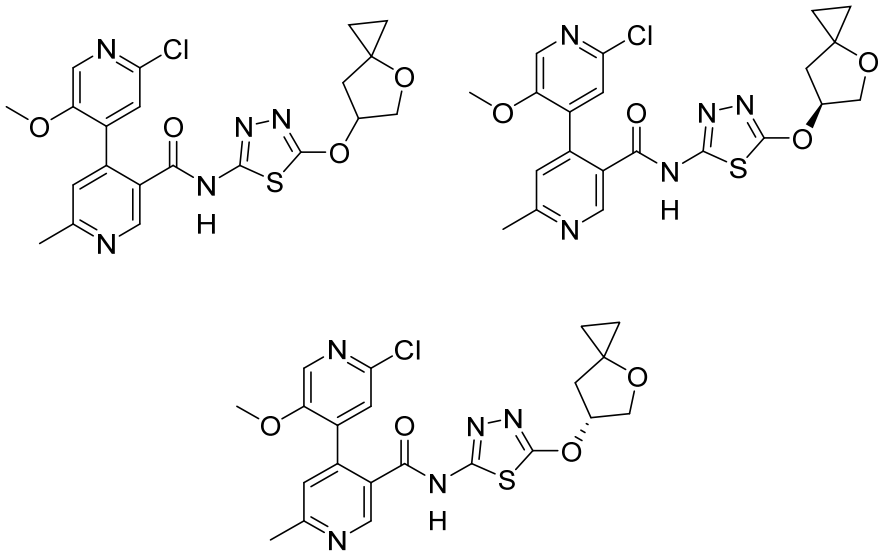
2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3r)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,70 – 3,34 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-N-(5-(((2r,3s)-2-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,84-3,74 (m,

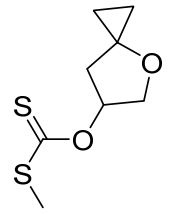
1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplos 95, 228 y 117

N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida, (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



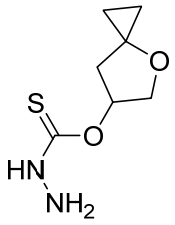
Paso 1: carbonoditioato de S-metilo O-(4-oxaspiro(2.4)heptan-6-ilo)



A una solución agitada de 4-oxaspiro(2.4)heptan-6-ol (100,0 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó NaH (42,0 mg, 1,05 mmol, 60%) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó CS_2 (100,0 mg, 1,31 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó MeI (187,0 mg, 1,31 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. A continuación, la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener

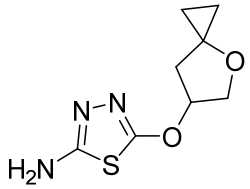
carbonoditioato de S-metilo O-(4-oxaspiro(2.4)heptano-6-ilo) (150,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. El producto en bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: hidrazinacarbotioato de O-(4-oxaspiro(2.4)heptan-6-ilo)



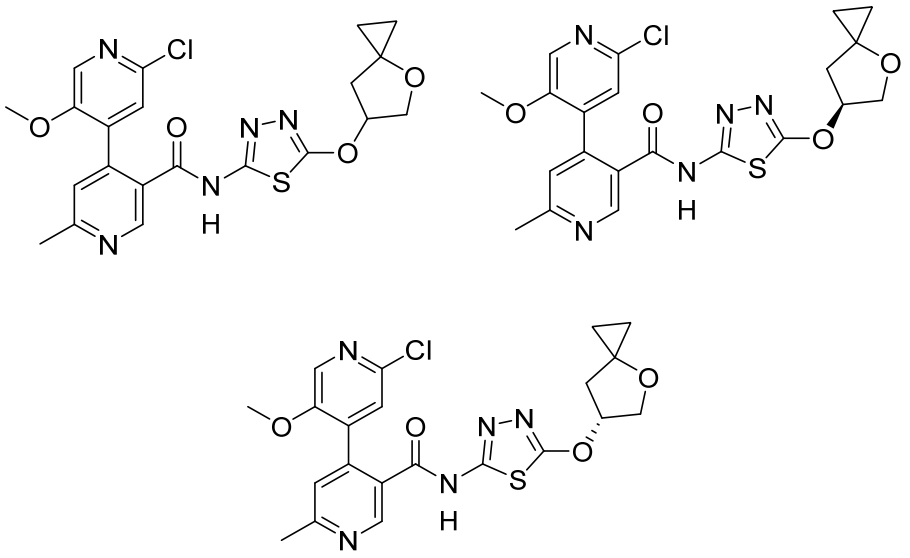
A una solución agitada de carbonoditioato de S-metilo O-(4-oxaspiro(2.4)heptano-6-ilo) (150,0 mg, 0,73 mmol) en metanol (3 mL) se agregó hidrazina (47,1 mg, 0,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente orgánico se eliminó al vacío para obtener hidrazinocarbotiato de O-(4-oxaspiro(2.4)heptano-6-ilo) (130,0 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: 5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinocarboato de O-(4-oxaspiro(2.4)heptano-6-ilo) (130,0 mg, 0,69 mmol), bromuro cánico (110,0 mg, 1,03 mmol) y Et_3N (175,0 mg, 1,72 mmol) en metanol (3 mL) se agitaron a 25 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eludió con 5%~17% de acetonitrilo en agua dentro de 20 min para obtener 5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg, 43% en tres pasos) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{11}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 214,1, hallado 214,1.

Paso 4: (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada del Producto Intermedio G (92,0 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron secuencialmente 5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (70,4 mg, 0,33 mmol), 1-metil-1H-imidazol (136,0 mg, 1,65 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio (93,0 mg, 0,33 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en ACN (2 mL) y se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~40% de acetonitrilo en agua dentro de 35 min para obtener N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (65,0 mg, 38%) como un sólido amarillo. El compuesto racémico se separó por HPLC prequiral con las siguientes condiciones: (Columna: Celulosa-SC CHIRAL ART, 2 × 25 cm, 5 μm; Tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% B a 30% B en 16 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 12,80; RT2(min): 14,92; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 0,3 mL; Número de pruebas: 8) para obtener (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (14,3 mg, 21%) como un sólido blanco con el primer pico en HPLC quiral y (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (21,1 mg, 32%) como un sólido amarillo con el segundo pico en la HPLC quiral. La estereoquímica absoluta se determinó mediante dicroísmo circular vibracional (VCD) y cálculos *ab initio*.

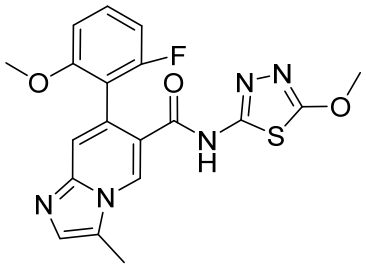
(S)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 474,1; hallado, 474,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,50-

2,42 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 0,87-0,77 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 1H), 0,66-0,56 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H).

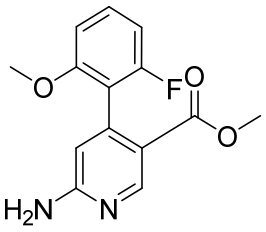
(R)-N-(5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 474,1; hallado, 474,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,62 – 5,55 (m, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 0,88 – 0,78 (m, 1H), 0,77 – 0,70 (m, 1H), 0,66 – 0,56 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H).

Ejemplo 120

7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxamida



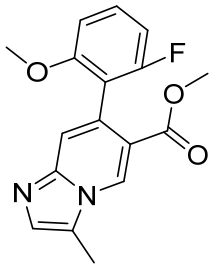
Paso 1: nicotinato de metilo 6-amino-4-(2-fluoro-6-metoxifenil)



A una solución de 6-amino-4-bromonicotinato de metilo (200,0 mg, 0,86 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agregaron ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (177,0 mg, 1,03 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (56,4 mg, 0,087 mmol) y fosfato de potasio (367,0 mg, 1,73 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~40% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 6-amino-4-(2-fluoro-6-metoxifenilo)nicotinato de metilo (180,0 mg, 62%) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 277,1, hallado

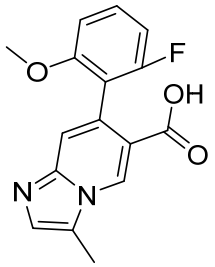
277,1.

Paso 2: 7-(2-fluoro-6-metoxifenilo)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-amino-4-(2-fluoro-6-metoxifenilo)nicotinato de metilo (230,0 mg, 0,66 mmol) y 1-bromopropan-2-ona (109,0 mg, 0,79 mmol) en etanol (4 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~45% de acetonitrilo en agua en 40 min para obtener 7-(2-fluoro-6-metoxifenilo)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxilato de metilo (100,0 mg, 46%) como un sólido rojo. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 315,3, hallado 315,2.

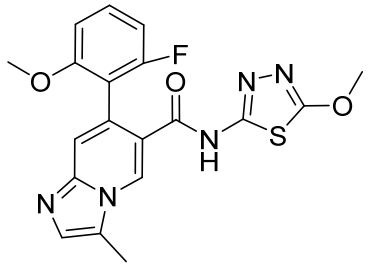
Paso 3: 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metilimidazo(1,2-a)piridin-6-ácido carboxílico



A una solución de 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxilato de metilo (100,0 mg, 0,32 mmol) en metanol (1 mL) se agregó NaOH (38,2 mg, 0,95 mmol) en agua (1 mL). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g

y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~14% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener ácido 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxílico (50,0 mg, 52%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}FN_2O_3$) $(M+1)^+$, 301,1, hallado 301,1.

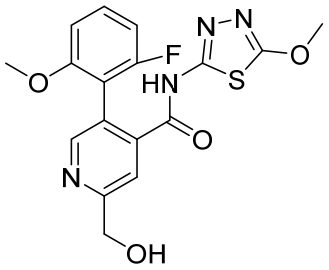
Paso 4: 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxamida



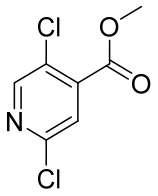
A una solución agitada del ácido 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxílico (20,0 mg, 0,067 mmol) en DMF (1 mL) se agregó HATU (38,0 mg, 0,10 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 10 min. A la solución anterior se agregaron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (8,8 mg, 0,067 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (17,2 mg, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~80% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilimidazo(1,2-a)piridina-6-carboxamida (4,8 mg, 17%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}FN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 414,1; hallado, 414,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 9,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 121

5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)isonicotinamida

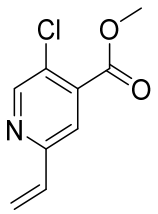


Paso 1: 2,5-dicloroisonicotinato de metilo



A una solución agitada de ácido 2,5-dicloroisonicotínico (10,0 g, 52,00 mmol) en Diclorometano (100,0 mL) se agregaron Metanol (10,0 mL) y (diazometil)trimetilsilo (52 mL, 104,20 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en Diclorometano (10 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 330 g que se eluyó con 0%~38% de acetato de etilo en éter de petróleo en 40 min para obtener 2,5-dicloroisonicotinato de metilo (9,3 g, 83%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_7H_5ClNO_2$) $(M+1)^+$, 206,0; hallado 206,0.

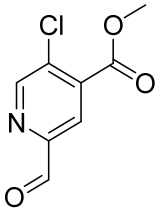
Paso 2: 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo



A una solución agitada de 2,5-dicloroisonicotinato de metilo (4,8 g, 23,35 mmol) y trifluoro(vinil)-l4-boranilo, sal de potasio (3,1 g, 23,35 mmol) en 1,4-dioxanilo (50,0 mL) se agregaron K_2CO_3 (9,7 g, 70,00 mmol) en agua (5,0 mL) y $PdCl_2$(dppf) (1,7 g, 2,35 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo

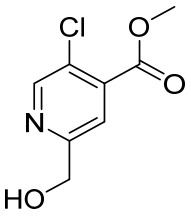
resultante se disolvió en diclorometilo (9,0 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con 0%~35% de acetato de etilo en éter de petróleo en 40 min para obtener 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo (3,4 g, 73%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_9H_8ClNO_2$) (M+1)+, 198,0; hallado 198,0.

Paso 3: 5-cloro-2-formilisonicotinato de metilo



A una solución agitada de 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo (2,7 g, 13,66 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 mL) y agua (15,0 mL) se agregaron tetróxido de osmio (0,9 mL, 2,73 mmol) y periodato de sodio (6,9 g, 27,3 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometilo (10,0 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g que se eluyó con 0%~35% de acetato de etilo en éter de petróleo en 40 min para obtener 5-cloro-2-formilisonicotinato de metilo (1,6 g, 56%) como un aceite incoloro. MS (ESI) calculada para ($C_8H_6ClNO_3$) $(M+1)^+$,200,0; hallado 200,0.

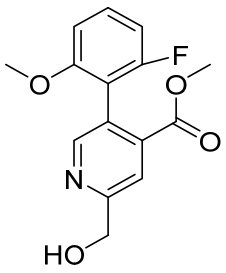
Paso 4: 5-cloro-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo



A una solución agitada de 5-cloro-2-formilisicotinato de metilo (1,2 g, 6,01 mmol) en metanol (10,0 mL) se agregó $NaBH_4$(0,1 g, 3,01 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

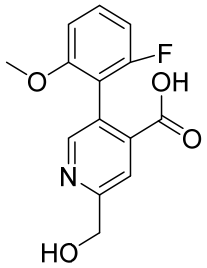
secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-cloro-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (840 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_8ClNO_3$) $(M+1)^+$; 202,0; hallado 202,0.

Paso 5: 5-(2-fluoro-6-metoxifenilo)-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo



A una solución desgasificada de 5-cloro-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (1,0 g, 5,16 mmol) en 1,4-dioxilo (8,0 mL) y agua (1,6 mL) se agregaron ácido (2-fluoro-6-metoxifenilo)borónico (1,7 g, 10,32 mmol) y K_2CO_3 (2,2 g, 15,48 mmol), dicloruro de paladio 1,1′-Bis (di-t-butilfosfino)ferroceno (1,0 g, 1,55 mmol) a 23 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h en nitrógeno. La suspensión se filtró con diatomita. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g y se eluyó con 0%~75% de acetato de etilo en éter de petróleo en 45 min para obtener 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (950 mg, 61%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}FNO_4$) $(M+1)^+$, 292,1; hallado 292,1.

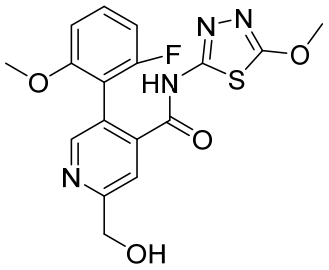
Paso 6: ácido 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)isonicotínico



A una solución agitada de 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (500,0 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL) se agregaron LiOH (164,0 mg, 6,87 mmol) y agua (1,0 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)isonicotínico (250 mg, crudo) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}FNO_4$) $(M+1)^+$, 278,1; hallado 278,1.

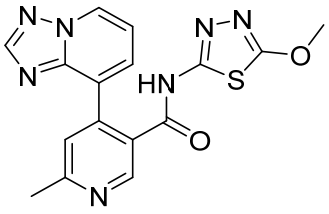
Paso 7: 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)isonicotinamida



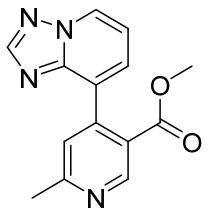
A una solución agitada de ácido 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)isonicotínico (100 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregaron secuencialmente 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (47 mg, 0,36 mmol) y 1-metilo-1H-imidazol (148 mg, 1,80 mmol) a 23 °C. Luego se agregó hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio (101 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (2 mL) se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 19 × 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: Agua(10 mmol/L NH4HCO3), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 15% B a 35% B en 8 min. 35% B; Longitud de onda: 254 nm) para obtener 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)isonicotinamida (43,7 mg, 30%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 391,1; hallado 391,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (br, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 5,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 123

4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

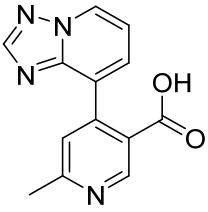


Paso 1: 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotinato de metilo



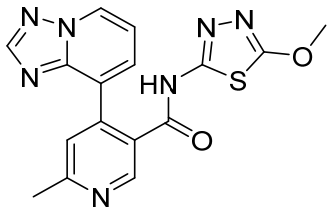
A una solución agitada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)nicotinato de metilo (1,0 g, 3,79 mmol) en 1,4-dioxilo (10 mL) se agregaron 8-bromo-(1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina (500,0 mg, 2,52 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,57 mmol) en agua (2 mL) y Pd(dtbpf)Cl_2 (164,0 mg, 0,25 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo en 30 min para obtener 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotinato de metilo (500,0 mg, 70%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}N_4O_2$) $(M+1)^+$, 269,1, hallado, 269,1.

Paso 2: ácido 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotinato de metilo (380,0 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH (67,8 mg, 2,83 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con ácido cítrico hasta alcanzar un pH ~3. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~30% de acetonitrilo en agua en 20 min para obtener ácido 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotínico (256,0 mg, 70%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{10}N_4O_2$) $(M+1)^+$, 255,1, hallado, 255,1.

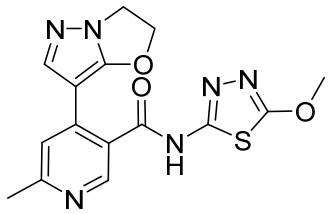
Paso 3: 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



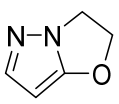
A una solución agitada de ácido 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-6-metilnicotínico (100,0 mg, 0,39 mmol) en acetato de etilo (2 mL) se agregó 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51,6 mg, 0,39 mmol) a 20 °C. A la solución anterior se agregaron piridina (0,06 mL, 0,78 mmol) y T_3P (501,0 mg, 0,78 mmol, 50% en EtOAc) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1,5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~100% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridina-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (48,8 mg, 33%) como un sólido marrón claro. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 368,1; hallado, 368,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Ejemplo 126

4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



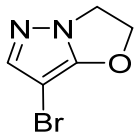
Paso 1: 2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol



A una solución de 1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (5,0 g, 59,50 mmol) en acetonitrilo (80

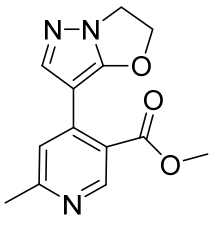
mL) se agregaron 1,2-dibromoetilo (33,5 g, 178,50 mmol) y K_2CO_3 (24,6 g, 178,50 mmol). La solución anterior se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 120 g, se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~90% de acetonitrilo en agua en 35 min para obtener 2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol (1,2 g, 14%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_5H_6N_2O$) $(M+1)^+$, 111,0; hallado, 111,0.

Paso 2: 7-bromo-2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol



A una solución agitada de 2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol (1,2 g, 8,50 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agregó NBS (1,8 g, 10,11 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~85% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 7-bromo-2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol (840,0 mg, 47%) como un sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_5H_5BrN_2O$) $(M+1)^+$, 189,0; hallado, 189,0.

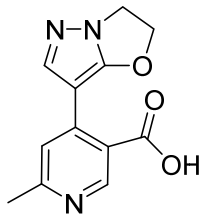
Paso 3: 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)nicotinato de metilo (440,0 mg, 1,59 mmol) en 1,4-dioxilo (3 mL) se agregaron secuencialmente 7-bromo-2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol (300,0 mg, 1,59 mmol), K_2CO_3 (439,0 mg, 3,17 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (116,0 mg, 0,16 mmol) a 23 °C. La solución resultante

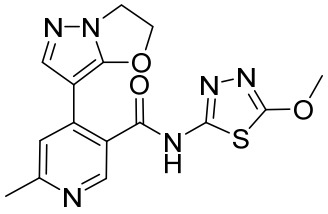
se agitó a 80 °C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo en 25 min para obtener 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotinato de metilo (210,0 mg, 50%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{13}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 260,1; hallado, 260,1.

Paso 4: ácido 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotínico



A una solución agitada de 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotinato de metilo (200,0 mg, 0,77 mmol) en agua (0,3 mL) y THF (1 mL) se agregó LiOH (162,0 mg, 3,86 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El residuo resultante se acidificó a pH ~5 con ácido fórmico y luego se diluyó con DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 25 g, se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~30% de acetonitrilo en agua en 20 min para obtener ácido 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotínico (90,0 mg, 40%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{11}N_3O_3$) $(M+1)^+$, 246,1; hallado, 246,1.

Paso 5: 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

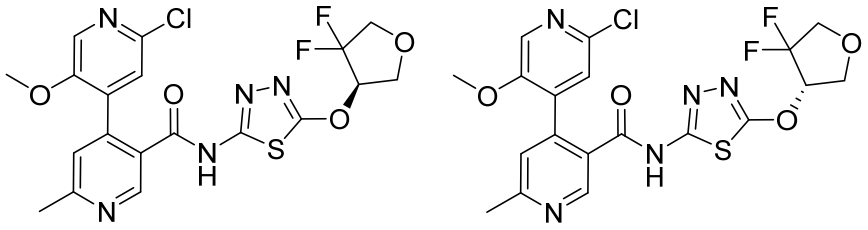


A una solución agitada de ácido 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-6-metilnicotínico (85,0 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregaron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (68,0 mg, 0,52 mmol) y NMI (285,0 mg, 3,47 mmol). A la solución anterior

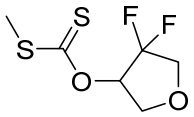
se agregó TCFH (97,0 mg, 0,35 mmol) en MeCN (0,5 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (0,5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~80% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 4-(2,3-dihidropirazolo(5,1-b)oxazol-7-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (64,7 mg, 50%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 359,1; hallado, 359,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplos 127 y 128

(R)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metilo-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (S)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



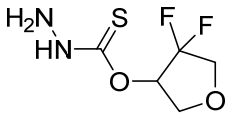
Paso 1: carbonoditioato de S-metilo O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ilo)



A una solución de NaH (38,7 mg, 0,97 mmol, 60%) en THF (2 mL) se agregó una solución de 4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ol (100,0 mg, 0,81 mmol) en THF (2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se añadió CS_2 (92,0 mg, 1,21 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, se añadió MeI (172,0 mg, 1,21 mmol) a la mezcla anterior gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 ˚C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se

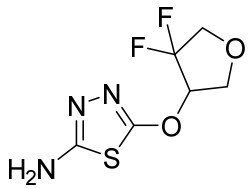
concentró al vacío para obtener carbonoditioato de S-metilo O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ilo) (180,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_6H_8F_2O_2S_2$) $(M+1)^+$, 215,0.

Paso 2: hidrazinocarbotioato de O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ilo)



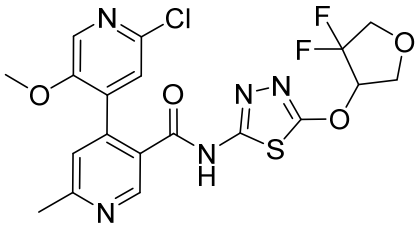
A una mezcla de carbonoditioato de S-metilo O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ilo) (180,0 mg, 0,84 mmol) en metanol (3 mL) se agregó hidrato de hidrazina (52,56 mg, 0,84 mmol, 80%). La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener hidrazinocarbotioato de O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-ilo) (160,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_5H_8F_2N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 199,0.

Paso 3: 5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



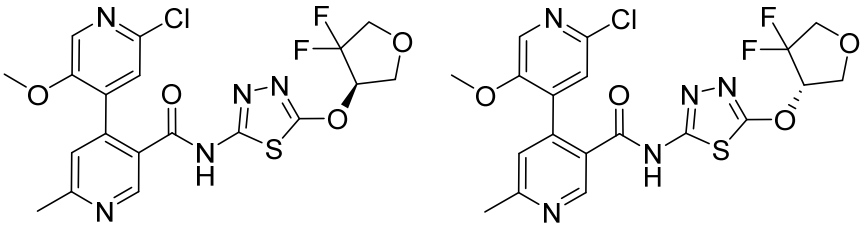
A una mezcla de hidrazinocarbotioato de O-(4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il) (160,0 mg, 0,81 mmol) en metanol (3 mL) se agregaron secuencialmente TEA (163,0 mg, 1,62 mmol) y BrCN (94,0 mg, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g y se eluyó con 0%~80% de acetato de etilo en éter de petróleo en 30 min para obtener 5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (75,0 mg, 39% en tres pasos) como un sólido amarillo. MS ESI calculada para ($C_6H_7F_2N_3O_2S$) $[M + 1]^+$ 224,0; hallado 224,0.

Paso 4: 2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada del Producto Intermedio G (74,9 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron 1-metilimidazol (0,1 mL, 1,34 mmol) y 5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (60,0 mg, 0,27 mmol). Luego se agregó TCFH (75,0 mg; 0,27 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) a la mezcla anterior a 23 °C La solución resultante se agitó a 23 °C durante 2 h en nitrógeno. El residuo resultante se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~45% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener 2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (60,0 mg, 46%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 484,1; encontrado, 484,1.

Paso 5: (R)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metilo-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (S)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (60,0 mg) se separó por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: Hex(0,2% FA)--HPLC, Fase Móvil B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 15 mL/min; gradiente: 80% B a 80% B en 24 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 13,10; RT2(min): 19,39; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 1,5 mL; Número de pruebas: 2) para obtener (R)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (23,5 mg, 39%) como un sólido blanco con el primer pico en la HPLC quiral y (S)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-

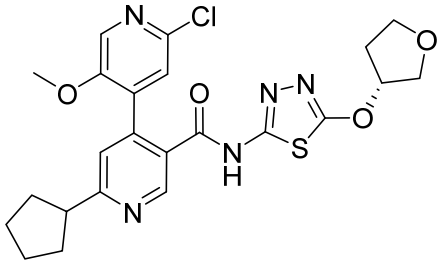
3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (23,2 mg, 38%) como un sólido blanco con el segundo pico en la HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta.

(R)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 484,1; encontrado, 484,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

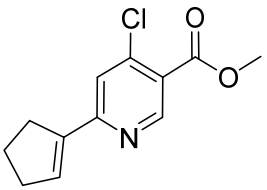
(S)-2′-cloro-N-(5-((4,4-difluorotetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 484,1; encontrado, 484,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,14-3,97 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 134

(R)-2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-N-(5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



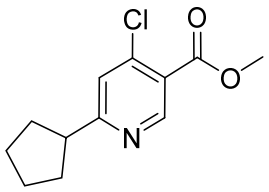
Paso 1: 4-cloro-6-(ciclopentilo-1-en-1-il)nicotinato de metilo



A una solución agitada de 6-bromo-4-cloronicotinato de metilo (1,0 g, 3,99 mmol) en agua (6 mL) y 1,4-dioxilo (20 mL) se agregaron secuencialmente 2-(ciclopentilo-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanil (0,6 g, 3,19 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,3 g, 0,43 mmol) y

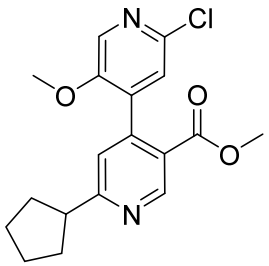
K_2CO_3 (1,1 g, 7,96 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo en 20 min para obtener 4-cloro-6-(ciclopentilo-1-en-1-ilo)nicotinato de metilo (360,0 mg, 34%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{12}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 238,1; hallado, 238,1.

Paso 2: 4-cloro-6-ciclopentilnicotinato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-(ciclopent-1-en-1-il)nicotinato de metilo (200,0 mg, 0,72 mmol) en metanol (5 mL) se agregó níquel Raney (900,0 mg, 15,33 mmol) a 30 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 30 °C durante 5 min en hidrógeno (20 atm). Se filtró la suspensión. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 10%~90% de acetonitrilo en agua en 20 min para obtener 4-cloro-6-ciclopentilnicotinato de metilo (150,0 mg, 80%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{14}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 240,1; hallado, 240,1.

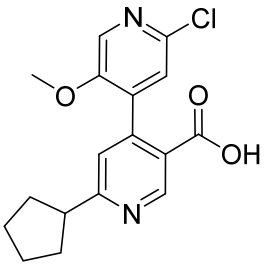
Paso 3: 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-ciclopentilnicotinato de metilo (140,0 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxanil (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron secuencialmente ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (109,0 mg, 0,58 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (38,1 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (161,0 mg, 1,17 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en

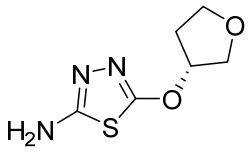
nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 25 g y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 10%~100% de acetonitrilo en agua en 20 min para obtener 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (120,0 mg, 50%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 347,1; hallado, 347,1.

Paso 4: Ácido 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxilato de metilo (110,0 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio (38,0 mg, 1,59 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa acuosa se acidificó con HCl (1 *N*) hasta el pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó con Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 30%~80% de acetonitrilo en agua en 15 min para obtener ácido 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxílico (80,0 mg, 74%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 333,1; hallado, 333,1.

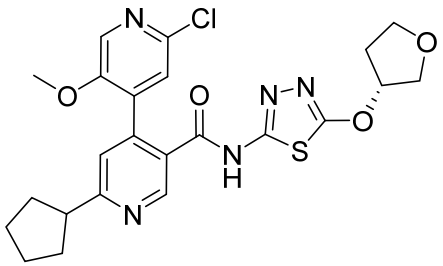
Paso 5: (R)-5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución de (R)-tetrahidrofurano-3-ol (1,0 g, 11,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le agregó NaH (460 mg, 13,50 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C

durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le agregó 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,0 g, 11,35 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (4 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~15% de acetonitrilo en agua en 25 min para obtener (R)-5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (330 mg, 14%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_9N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 188,0; hallado, 188,1.

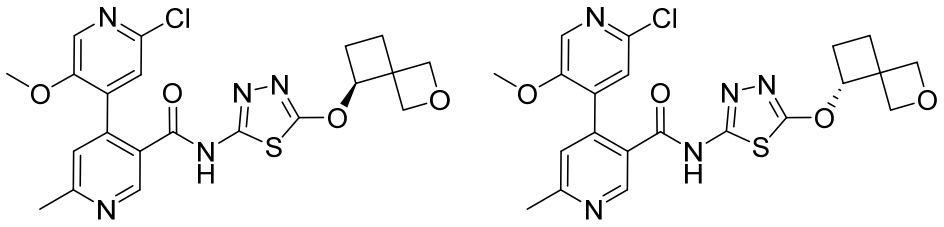
Paso 6: (R)-2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-N-(5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



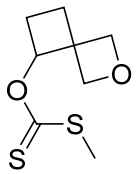
A una solución agitada de ácido 2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-(4,4′-bipiridina)-3-carboxílico (30,0 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregaron (R)-5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (16,9 mg, 0,09 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (37,0 mg, 0,45 mmol). A la solución anterior se agregó TCFH (25,3 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h bajo nitrógeno. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 40%~70% de acetonitrilo en agua en 35 min para obtener (R)-2′-cloro-6-ciclopentil-5′-metoxi-N-(5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (30,3 mg, 66%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 502,1; hallado, 502,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,55-5,48 (m, 1H), 4,02-3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 6H).

Ejemplos 136 y 137

(S)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida

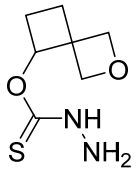


Paso 1: carbonoditioato de S-metilo O-(2-oxaspiro(3.3)heptan-5-ilo)



A una solución agitada de 2-oxaspiro(3.3)heptano-5-ol (500,0 mg, 4,38 mmol) en THF (10 mL) se agregó NaH (350,0 mg, 8,75 mmol, 60%) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se le agregó CS_2 (500,0 mg, 6,57 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A la solución anterior se le agregó MeI (935,0 mg, 6,59 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó luego a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener carbonoditioato de S-metilo O-(2-oxaspiro(3.3)heptano-5-ilo) (620,0 mg, crudo) como un aceite amarillo, el producto crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación.

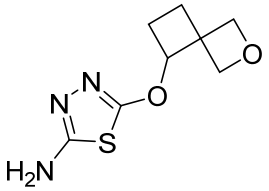
Paso 2: hidrazinacarbotioato de O-(2-oxaspiro(3.3)heptan-5-ilo)



A una solución agitada de carbonoditioato de S-metilo O-(2-oxaspiro(3.3)heptano-5-ilo) (620,0 mg, 3,03 mmol) en metanol (8 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (190,0 mg, 3,03 mmol, 80%) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h en atmósfera

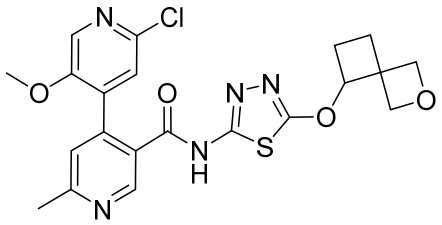
de nitrógeno. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener hidrazinocarbotioato de O-(2-oxaspiro(3.3)heptano-5-ilo) (450,0 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 3: 5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinocarboato de O-(2-oxaspiro(3.3)heptano-5-ilo) (450,0 mg, 2,39 mmol) en metanol (8 mL) se le agregaron BrCN (279,0 mg, 2,63 mmol) y TEA (483,0 mg, 4,78 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó por Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con 0%~10% de metanol en diclorometano en 35 min para obtener 5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (280,0 mg, 51%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{11}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 214,1; hallado, 214,1.

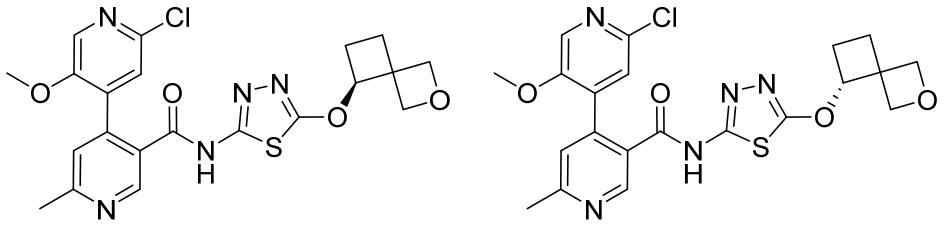
Paso 4: N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (280,0 mg, 1,22 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron el Producto Intermedio G (340,0 mg, 1,22 mmol) y NMI (501,0 mg, 6,11 mmol). A la solución anterior se le agregó TCFH (343,0 mg, 1,22 mmol) en MeCN (0,5 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 25 g, se purificó con Combi Flash

(Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5%~80% de acetonitrilo en agua en 30 min para obtener N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (170,0 mg, 27%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 474,1; hallado, 474,1.

Paso 5: (S)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



La N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (170,0 mg) se separó por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: MtBE(0,1% FA)--HPLC, Fase Móvil B: MeOH: DCM = 1: 1; velocidad de flujo: 18 mL/min; gradiente: 50% B a 50% B en 20 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 12,21; RT2(min): 15,93; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de pruebas: 4) para obtener (S)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (40,9 mg, 24%) como un sólido blanco con el primer pico en la HPLC quiral y (R)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptano-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida (34,0 mg, 19%) como un sólido blanco con el segundo pico en la HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta.

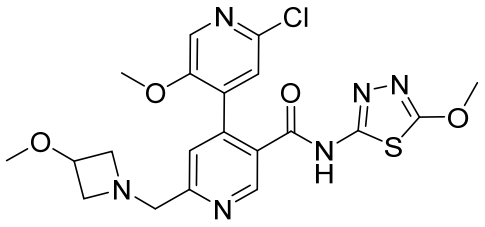
(S)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 474,1; hallado, 474,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 4,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H).

(R)-N-(5-((2-oxaspiro(3.3)heptan-5-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2′-cloro-5′-metoxi-6-metil-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 474,1;

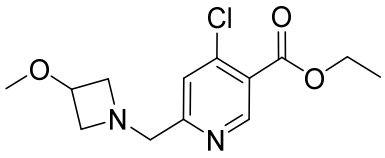
hallado, 474,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,23 – 5,15 (m, 1H), 4,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 144

2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

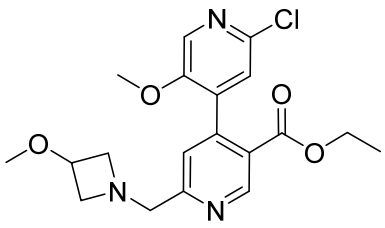


Paso-1: 4-cloro-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)nicotinato de etilo



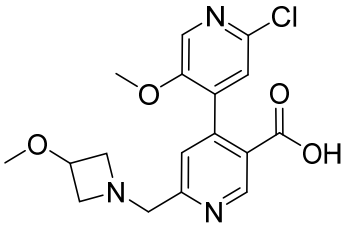
A una solución desgasificada de 4-cloro-6-(clorometil)nicotinato de etilo (500,0 mg, 2,14 mmol) en etanol seco (5 mL) se añadieron 3-metoxiazetidina (149,0 mg, 1,71 mmol) y TEA (432,0 mg, 4,27 mmol) gota a gota a 25 °C y agitado a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 mL) y se purificó mediante Combi Flash que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0%~50% en éter de petróleo en 25 min para producir 4-cloro-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)nicotinato de etilo (460,0 mg, 56%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{17}ClN_2O_3$) $(M + 1)_+$, 285,1; hallado, 285,1.

Paso-2: 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)nicotinato de etilo (460,0 mg, 1,62 mmol) en dioxano (5 mL) se añadieron ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4 -il)borónico (908,0 mg, 4,85 mmol), K_2CO_3 (447,0 mg, 3,23 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (119,0 mg, 0,16 mmol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash que se aplicó a la columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 25 min para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (250,0 mg, 23 %) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{22}ClN_3O_4$) $(M + 1)_+$, 392,1; hallado, 392,1.

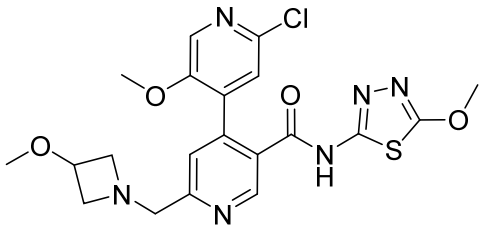
Paso 3: Ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (250,0 mg, 0,64 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (2 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH (134,0 mg; 3,19 mmol) a 25 ºC. La solución resultante se agitó a 25 ˚C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~2 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 25 g y se purificó mediante Combi Flash, se eluyó con 5~30% de acetonitrilo en agua en el plazo de 20 min para obtener ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidina-1-

il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (90,0 mg, 36 %) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{18}ClN_3O_4$) $(M + 1)_+$, 364,1; hallado, 364,1.

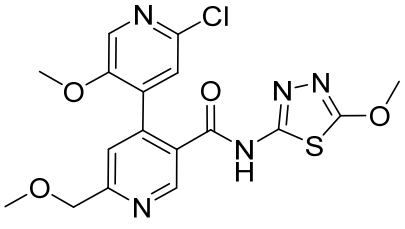
Paso 4: 2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



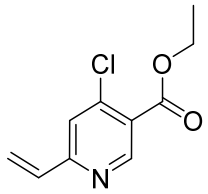
A una solución agitada de Ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (100,0 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (36,1 mg, 0,28 mmol) y NMI (113,0 mg, 1,37 mmol). A la solución anterior se agregó TCFH (77,0 mg; 0,28 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La solución resultante se agitó a 25 °C bajo nitrógeno durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30 × 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: Agua (0,1% de FA), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 10% B a 30% B en 10 min. 30% B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 8,25; Volumen de inyección: 1,2 mL; Número de pruebas: 3) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-(4,4' -bipiridina)-3-carboxamida (15,1 mg, 11%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{21}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 477,1; hallado, 477,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 5H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

Ejemplo 158

2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(metoximetilo)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida

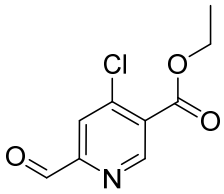


Paso 1: etilo 4-cloro-6-vinilnicotinato



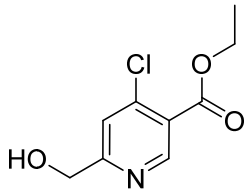
A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10,0 g, 45,40 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (6 mL), se añadió trifluoro(vinil)-l4-borano, sal de potasio (6,1 g, 45,40 mmol), K_2CO_3 (12,5 g, 91,00 mmol) y $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (3,7 g, 4,54 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 35 min para producir etilo 4-cloro-6-vinilnicotinato (9,0 g, 75%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{10}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 212,0; hallado, 212,0.

Paso 2: etilo 4-cloro-6-formilnicotinato



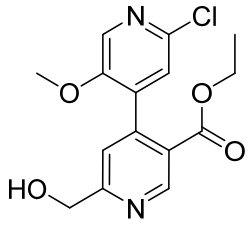
A una solución agitada de etilo 4-cloro-6-vinilnicotinato (9,0 g, 42,50 mmol) en tetrahidrofurano (210 mL) y agua (70 mL) se añadió tetróxido de osmio (2,1 g, 8,50 mmol) y periodato de sodio (18,2 g, 85,00 mmol) a 20 ˚C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (8 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 330 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 25 min para producir 4-cloro-6-formilnicotinato de etilo (3,1 g, 31%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_9H_8ClNO_3$) $(M+1)^+$, 214,0; hallado, 214,0.

Paso 3: etilo 4-cloro-6-(hidroximetil)nicotinato



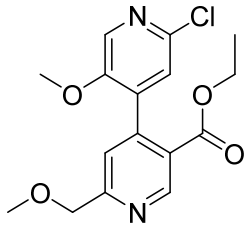
A una solución agitada de 4-cloro-6-formilnicotinato de etilo (2,0 g, 9,36 mmol) en etanol (20 mL) se añadió $NaBH_4$ (0,4 g, 9,34 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir etilo 4-cloro-6-(hidroximetil)nicotinato (2,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_9H_{10}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 216,0; hallado, 216,0.

Paso-4: 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo



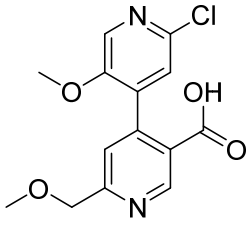
A una solución agitada de 4-cloro-6-(hidroximetil)nicotinato de etilo (2,0 g, 9,28 mmol) en 1,4-Dioxano (20 mL) se añadió ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (2,4 g, 12,99 mmol), K_2CO_3 (3,9 g, 27,80 mmol) en agua (4 mL) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (604,0 mg, 0,93 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (8 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~90 % en éter de petróleo en 30 min para producir 2-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (1,1 g, 30 %) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}ClN_2O_4$) $(M + 1)_+$, 323,1; hallado, 323,1.

Paso-5: 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo



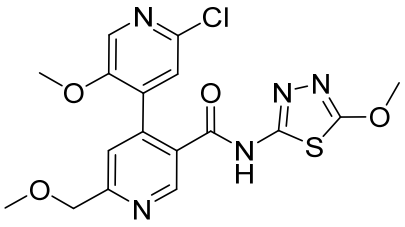
A una solución agitada de NaH (109,1 mg, 2,73 mmol, 60 %) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadió una solución de etilo 2'-cloro-6-(hidroximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato (600,0 mg, 1,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución anterior se añadió sulfato de dimetilo (251,0 mg, 1,99 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~30% de acetonitrilo en agua en el plazo de 30 min para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de etilo (210,0 mg, 34%) como un aceite marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{17}ClN_2O_4$) $(M + 1)_+$, 337,1; hallado, 337,1.

Paso 6: ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (180,0 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 mL) se añadió LiOH (38,4 mg, 1,60 mmol) en agua (0,3 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico a pH 4~5 y se purificó directamente. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g, se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) y se eluyó con 5~30 % de acetonitrilo en agua (0,05 % FA) en 30 min para proporcionar Ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (120,0 mg, 70%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_4$) $(M + 1)_+$, 309,1; hallado, 309,1.

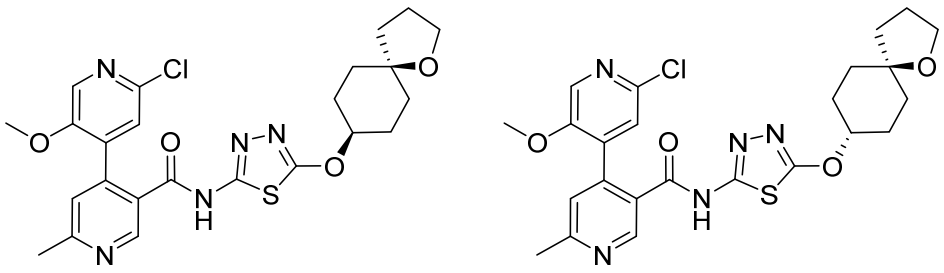
Paso 7: 2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(metoximetilo)-(4,4′-bipiridina)-3-carboxamida



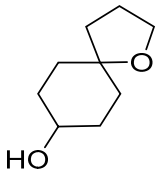
A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (60,0 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron 1 -metil-1H-imidazol (80,0 mg, 0,97 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (25,5 mg, 0,19 mmol) a 25 °C. A la solución anterior se le añadió TCFH (54,5 mg, 0,19 mmol) en MeCN (0,5 mL) a 25 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: 16% B a 26% B en 8 min. 26% B; Longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 7) para obtener 2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-(metoximetil)-(4,4'-bipiridina)-3 -carboxamida (19,1 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 422,1; hallado, 422,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplos 173 y 174

N-(5-(((5s,8r)-1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((5r,8s)-1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

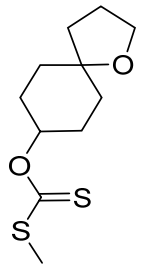


Paso 1: 1-oxaspiro(4,5)decan-8-ol



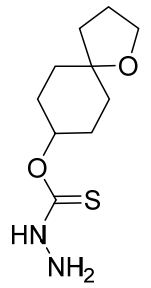
A una solución agitada de 1-oxaspiro(4,5)decan-8-ona (100,0 mg, 0,64 mmol) en metanol (1 mL) se añadió $NaBH_4$ (50,0 mg, 1,32 mmol) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g que se eluyó con acetato de etilo al 0~50% en éter de petróleo en 35 min para producir 1-oxaspiro(4,5)decan-8-ol (80,0 mg, 71%) como aceite incoloro.

Paso 2: S-metil O-(1-oxaspiro(4,5)decan-8-il) carbonoditioato



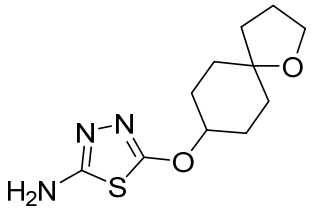
A una mezcla de NaH (41,0 mg, 1,02 mmol, 60%) en THF (5 mL) se le añadió 1-oxaspiro(4,5)decan-8-ol (80,0 mg, 0,51 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h bajo nitrógeno. Luego se agregó CS_2 (58,0 mg, 0,76 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se agregó MeI (109,0 mg, 0,76 mmol) a la mezcla anterior a 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar S-metil O-(1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)carbonoditioato (100,0 mg, crudo) como amarillo aceite, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 3: hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)



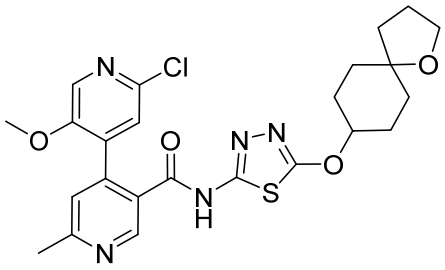
A una solución agitada de S-metil carbonoditioato O-(1-oxaspiro(4.5)decan-8-il) (100,0 mg; 0,40 mmol) en metanol (4 mL) se agregó hidrato de hidrazina (20,0 mg; 0,49 mmol, 80%) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 ˚C durante 0,5 h. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener hidrazinacarbotioato O-(1-oxaspiro(4,5)decan-8-ilo) (120,0 mg, bruto) como aceite amarillo, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 4: 5-((1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



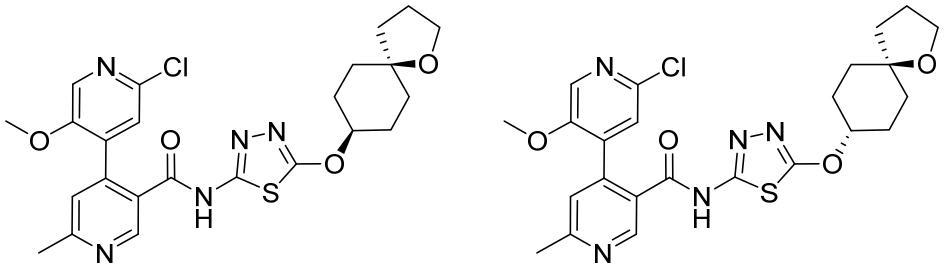
A una solución agitada de hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(4,5)decan-8-il) (120,0 mg, 0,38 mmol) y TEA (76,0 mg, 0,76 mmol) en metanol (4 mL) se le añadió BrCN (45,0 mg, 0,42 mmol) a 25 ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 20 g y se eluyó con 0%~10% de metanol en diclorometano dentro de los 30 min para obtener 5-((1- oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg, 81%) como un sólido de color amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{11}H_{17}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 256,1; hallado, 256,1.

Paso 5: N-(5-((1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-((1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80,0 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron Producto Intermedio G (87,0 mg, 0,31 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (129,0 mg, 1,56 mmol). A la solución anterior se agregó TCFH (88,0 mg; 0,31 mmol) en MeCN (0,5 mL). La solución resultante se agitó a 25 °C en nitrógeno durante 1 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash, se eluyó con 5%~80% de acetonitrilo en agua dentro de los 25 min para obtener N-(5-((1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (97,0 mg; 42%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 516,1; hallado, 516,2.

Paso 6: N-(5-(((5s,8r)-1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((5r,8s)-1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



N-(5-((1-Oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (90,0 mg) se separó mediante HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRAL ART amilosa-SA, 2 × 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hex(0,2% FA)--HPLC, Fase Móvil B: MeOH: DCM = 1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% B a 20% B en 12,5 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 9,02; RT2(min): 11,22; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1--HPLC; Volumen de inyección: 0,5 mL; Número de pruebas: 5) para producir N-(5-(((5s,8r)-1-oxaspiro(4,5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro- 5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (42,6

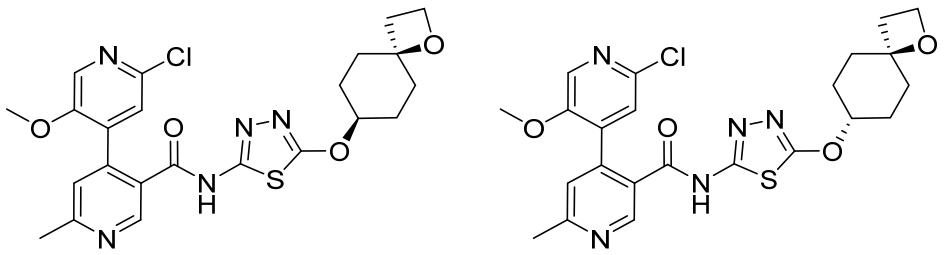
mg, 47 %) como un sólido blanco con el primer pico en HPLC quiral y N-(5-(((5r, 8s)-1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4' -bipiridina)-3-carboxamida (22,7 mg, 25%) como un sólido blanco con el segundo pico en HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica relativa.

N-(5-(((5s,8r)-1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 516,1; hallado, 516,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80-3,56 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,13-1,75 (m, 6H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, 2H).

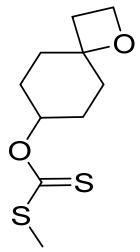
N-(5-(((5r,8s)-1-oxaspiro(4.5)decan-8-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 516,1; hallado, 516,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H).

Ejemplos 185 y 186

N-(5-(((4s,7s)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((4r,7r)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



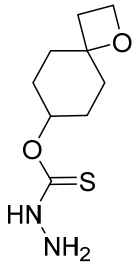
Paso 1: S-metil carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)



A una solución agitada de 1-oxaspiro(3.5)nonan-7-ol (100,0 mg, 0,70 mmol) en

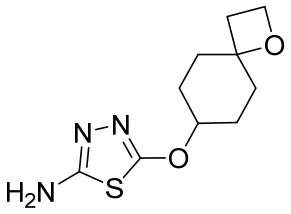
tetrahidrofurano (THF) (3 mL) se le añadió NaH (33,8 mg, 0,84 mmol, 60 %) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución anterior se añadió CS_2 (80,0 mg, 1,05 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. A la solución anterior se agregó MeI (150,0 mg; 1,05 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener S-metil carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il) (160,0 mg, crudo) como aceite amarillo.

Paso 2: hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)



Una mezcla de S-metil carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il) (160,0 mg, 0,69 mmol), hidróxido de hidrazinio (43,1 mg, 0,69 mmol) en Metanol (3 mL) se agitó a 25° C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il) (170,0 mg, crudo) como aceite amarillo. MS (ESI) calculada para $(C_9H_{16}N_2O_2S)$ $(M+1)^+$, 217,1; hallado, 217,1.

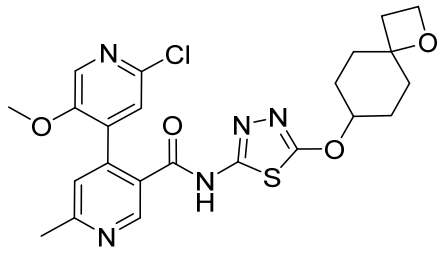
Paso 3: 5-((1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una mezcla de hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il) (170,0 mg, 0,78 mmol) en metanol (3 mL) se añadieron TEA (159,0 mg, 1,57 mmol) y bromuro de ciánico (100,0 mg, 0,94 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h bajo

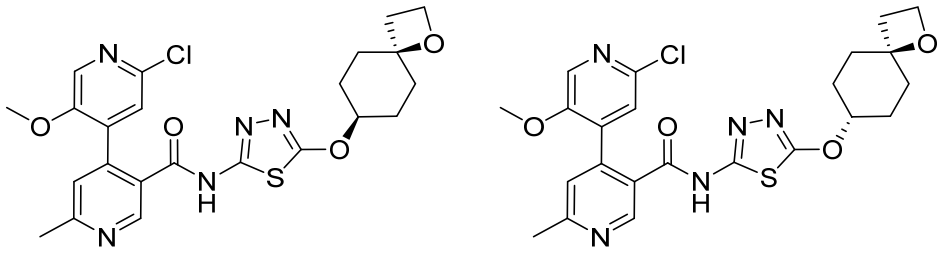
nitrógeno antes de concentrar al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~30 % en agua en 20 min para producir 5-((1 -oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (89,0 mg, 45 % en tres etapas) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 242,2; hallado, 242,2.

Paso 4: N-(5-((1-oxaspiro(3.5)nona-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada del Producto Intermedio G (81,0 mg, 0,29 mmol), 5-((1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (70,0 mg, 0,29 mmol) y 1-metilimidazol (119,0 mg, 1,45 mmol) en acetonitrilo (1 mL). A lo anterior se añadió una solución de hexafluorofosfato (V) de N-(cloro(dimetilamino)metilen)-N-metilmetanaminio (90,0 mg, 0,32 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~60 % en agua en 30 min para producir N-(5- ((1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'- bipiridina)-3-carboxamida (80,0 mg, 52%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 502,1; hallado, 502,1.

Paso 5: N-(5-(((4s,7s)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((4r,7r)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



El compuesto racémico de N-(5-((1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-

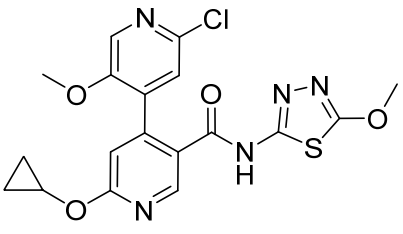
cloro-5'-metoxi-6 -metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (80 mg) se separó mediante HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IE, 2×25 cm, 5 μm; Fase Móvil A: Hex(0,2% FA)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH: DCM = 1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 17 mL/min; gradiente: 70% B a 70% B en 18 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 9,42; RT2(min): 15,47; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 1: 1--HPLC; Volumen de inyección: 0,8 mL; Número de pruebas: 3) para producir N-(5-(((4s,7s)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (40,2 mg, 49 %) como un sólido blanco con un tiempo de retención más corto en HPLC quiral y N-(5-(((4r, 7r)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4' -bipiridina)-3-carboxamida (15,0 mg, 18%) como un sólido blanco con un tiempo de retención más largo en HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica.

N-(5-(((4s,7s)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 502,2; hallado, 502,2. ^{1}1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,95-4,850 (m, 1H), 4,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,01- 1,64 (m, 8H).

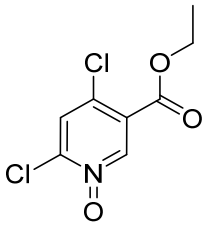
N-(5-(((4r,7r)-1-oxaspiro(3.5)nonan-7-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi -6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 502,2; hallado, 502,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,14-1,86 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 4H).

Ejemplo 196

2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

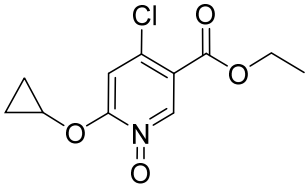


Paso 1: 1-óxido de 2,4-dicloro-5-(etoxicarbonil)piridina



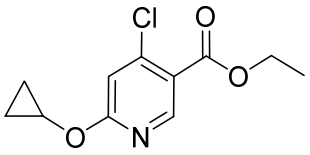
A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10,0 g, 45,66 mmol) en DCM (100 mL) se le añadieron TFAA (19,2 g, 90,89 mmol) y urea·H_2O_2 (8,6 g, 90,89 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con 0%~48% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 30 min para obtener 1-óxido de 2,4-dicloro-5-(etoxicarbonil)piridina (8,9 g, 75%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_8H_7Cl_2NO_3$) $(M + 1)_+$, 236,0; hallado, 236,0.

Paso 2: 1-óxido de 4-cloro-2-ciclopropoxi-5-(etoxicarbonil)piridina



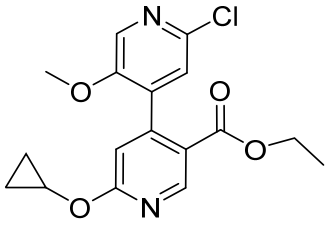
Se añadió 1-óxido de 2,4-dicloro-5-(etoxicarbonil)piridina (5,0 g, 21,18 mmol) en THF (50 mL) NaH (1,0 g, 25,00 mmol, 60%) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 40 min. A la solución anterior se añadió ciclopropanol (1,4 g, 24,14 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 120 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5~55 % en agua en 30 min para producir 1-óxido de 4-cloro-2 -ciclopropoxi-5-(etoxicarbonil)piridina (2,9 g, 53%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{11}H_{12}ClNO_4$) $(M+1)^+$, 258,0; hallado, 258,0.

Paso-3: 4-cloro-6-ciclopropoxinicotinato de etilo



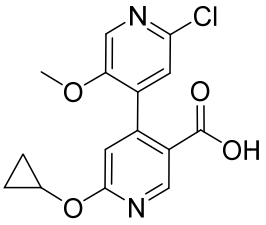
A una solución agitada de 1-óxido de 4-cloro-2-ciclopropoxi-5-(etoxicarbonil)piridina (2,9 g, 112,84 mmol) en HOAc (30 mL) se añadió Fe (2,5 g, 446,42 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 hora en nitrógeno. Se filtró la suspensión. La pasta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recolectó y se secó al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 15~85% en agua en 30 min para producir 4-cloro-6-ciclopropoxinicotinato de etilo (1,5 g, 55%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{11}H_{12}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 242,1; hallado, 242,0.

Paso-4: 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo



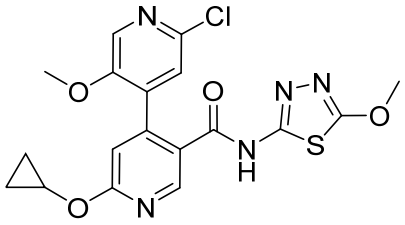
A una solución de 4-cloro-6-ciclopropoxinicotinato de etilo (1,0 g, 4,15 mmol) en dioxano (5 mL) se añadieron Pd(dtbpf)Cl_2 (269,7 mg, 0,41 mmol), K_2CO_3 (1,7 g, 12,32 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (1,2 g, 6,41 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5~80% de acetonitrilo en agua en el plazo de 30 min para obtener 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridin)-3-carboxilato de etilo (500,0 mg, 34%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}ClN_2O_4$) $(M + 1)_+$, 349,1; hallado, 349,1.

Paso 5: ácido 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico



A una solución agitada de 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (200,0 mg, 0,57 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (1 mL) se añadió LiOH (27,5 mg, 1,14 mmol) en agua (1 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico con un pH ~5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2'-cloro-6'-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (173 mg, en bruto) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 321,1; hallado, 321,1.

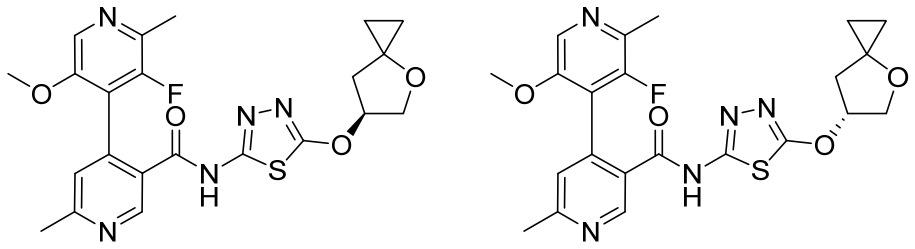
Paso 6: 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



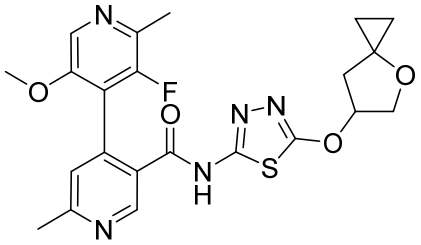
A una solución de ácido 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilico (120,0 mg, 0,37 mmol) en Acetonitrilo (0,5 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (49,1 mg, 0,37 mmol) y NMI (153,0 mg, 1,87 mmol) a 20 °C bajo nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de TCFH (105,0 mg; 0,37 mmol) en Acetonitrilo (0,5 mL) a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante luego se agitó a 25 °C durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~75% de acetonitrilo en agua dentro de los 25 min para obtener 2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (62,3 mg, 37 %) como un blanco sólido. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 434,1; hallado, 434,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 0,89- 0,77 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 2H).

Ejemplos 207 y 208

N-(5-(((S)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2 ',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((R)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4 -tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

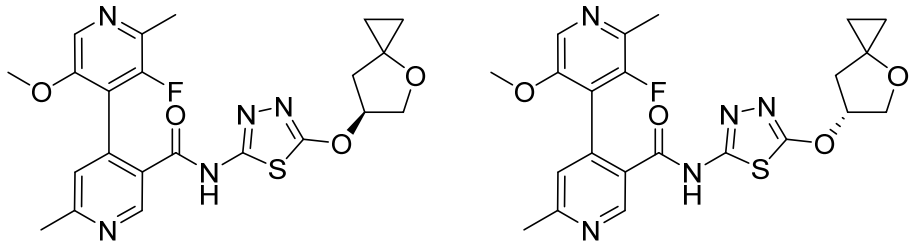


Paso 1: N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de ácido 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (259,0 mg, 0,94 mmol, Ejemplo 61, Paso 2) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron secuencialmente 5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200,0 mg, 0,94 mmol, Ejemplo 95 y 107, Paso 3) y 1-metil-1H-imidazol (385,0 mg, 4,69 mmol) a 25 °C. Luego se agregó hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio (263,0 mg, 0,94 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla anterior a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~42% de acetonitrilo en agua dentro de los 30 min para obtener N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (290,0 mg, 63%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,1; hallado, 472,2.

Paso 2: N-(5-(((S)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2 ',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((R)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4 -tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



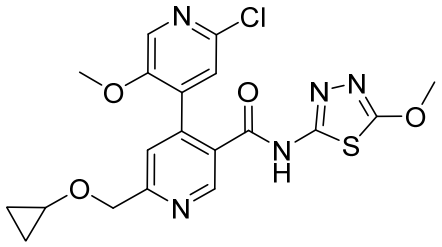
N-(5-((4-Oxaspiro(2,4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (200,0 mg) se separó mediante HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex(0,2% FA)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH: DCM = 1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% B a 20% B en 10 min; Longitud de la onda: 220/254 nm; RT1(min): 7,86; RT2(min): 9,68; Disolvente de muestra: MeOH: DCM = 2: 1(0,1% FA); Volumen de Inyección: 0,8 mL; Número de pruebas: 14) para producir N-(5-(((S)-4-oxaspiro(2.4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5' -metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (87,3 mg, 43,3 %) como un sólido blanco con el primer pico en HPLC quiral y N-(5-(((R)-4-oxaspiro(2.4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (81,6 mg, 40%) como un sólido blanco con el segundo pico en HPLC quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta.

N-(5-(((S)-4-oxaspiro(2.4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,1; hallado, 472,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 1H), 0,82-0,51 (m, 4H).

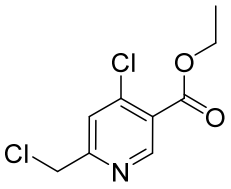
N-(5-(((R)-4-oxaspiro(2.4)heptano-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,1; hallado, 472,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 1H), 0,82-0,53 (m, 4H).

Ejemplo 215

2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

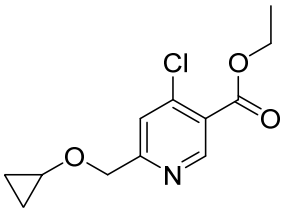


Paso-1: etilo 4-cloro-6-(clorometil)nicotinato



A una solución agitada de 4-cloro-6-(hidroximetil) nicotinato de etilo (2,0 g, 9,28 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió $SOCl_2$ (1,6 g, 13,91 mmol) a 0 °C. A continuación, la solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 4-cloro-6-(clorometil)nicotinato de etilo (1,8 g, bruto) como aceite amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) calculada para ($C_9H_9Cl_2NO_2$) $(M+1)^+$, 234,0; hallado 234,1.

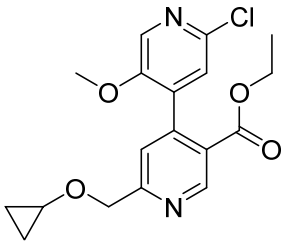
Paso-2: etilo 4-cloro-6-(ciclopropoximetilo)nicotinato



A una solución de ciclopropanol (223,0 mg, 3,84 mmol) in Tetrahidrofuran (20 mL) se agregó NaH (185,0 mg; 4,61 mmol; 60%) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se añadió 4-cloro-6-(clorometil)nicotinato de etilo (900,0 mg, 3,84 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a la mezcla anterior a 0 °C. A continuación, la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (6 mL) que se aplicó a una columna C18 de

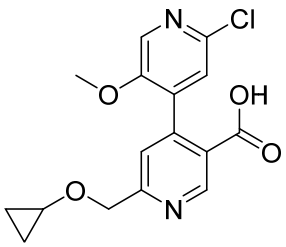
80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5~50% en agua en 25 min para producir 4-cloro-6-(ciclopropoximetil)nicotinato de etilo (330,0 mg, 30%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{14}ClNO_3$) $(M+1)^+$, 256,0, hallado 256,1.

Paso 3: 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-(ciclopropoximetil)nicotinato de etilo (220,0 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,4 mL) se añadieron secuencialmente ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (484,0 mg, 2,58 mmol), K_2CO_3 (357,0 mg, 2,58 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis (di-t-butilfosfino)ferrocenopaladio (56,1 mg, 0,08 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~43 % en 30 min para producir 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (110,0 mg, 30%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 363,1, hallado 363,0.

Paso 4: ácido 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico

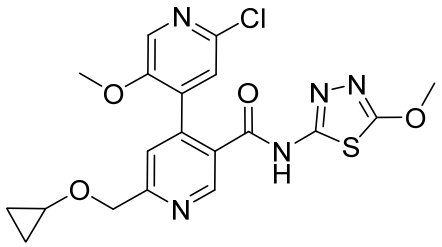


A una solución agitada de 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxilato de etilo (189,0 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH (37,4 mg, 1,56 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente orgánico se acidificó con ácido cítrico a pH 5~6. El disolvente orgánico se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime),

se eluyó con 5~40% de acetonitrilo en agua en 30 min para producir ácido 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (80,0 mg, 8%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 335,0, hallado 335,0.

Paso 5: 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-N-

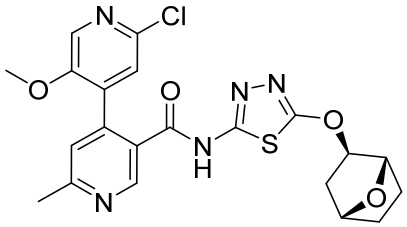
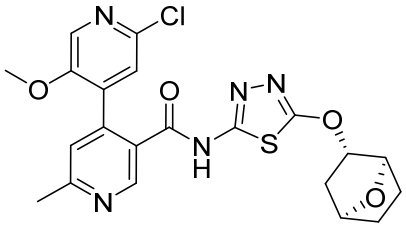
(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



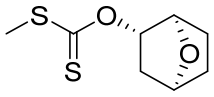
A una solución agitada de ácido 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (30,0 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron secuencialmente 1-metil-1H-imidazol (36,8 mg, 0,44 mmol), 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (14,1 mg, 0,10 mmol) y TCFH (25,1 mg, 0,09 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente orgánico se acidificó con ácido cítrico a pH ~6. El disolvente orgánico (2 mL) se aplicó a una columna C18 de 20 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo en agua al 5~60 % en 30 min para producir 2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (20,5 mg, 50%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,0, hallado 448,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 0,92-0,78 (m, 4H).

Ejemplos 216 y 217

N-(5-(((1S 2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

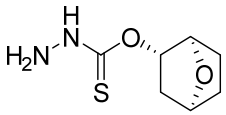



Paso-1: carbonoditioato de S-metilo de *rac*-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1) heptan-2-il)



A una solución agitada de *rac*-(1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-ol (750 mg, 6,57 mmol) en Tetrahidrofurano (15 mL) bajo nitrógeno a 0 °C se le añadió sodio hidruro (315 mg, 13,14 mmol) en porciones durante 5 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 min a la mezcla de reacción anterior se añadió disulfuro de carbono (0,792 mL, 13,14 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,411 mL, 6,57 mmol)) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La reacción se detuvo con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir S-metil carbonoditioato de *rac*-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1) heptan-2-il) (1,3 g, 6,29 mmol, 96 % de rendimiento) como líquido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_8H_{12}O_2S_2$) $(M+1)^+$, 205,04, hallado 205,0

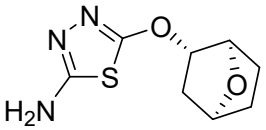
Paso 2: hidrazinacarbotioato de *rac*-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)



A una solución agitada de S-metil carbonoditioato de *rac*-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il) (1,3 g, 6,24 mmol) en metanol (5 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,343 g, 6,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar hidrazinacarbotioato de *rac*-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-il) (1 g, 5,29 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_{12}N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 189,07; hallado, 189,2.

Paso-3: *rac*-5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

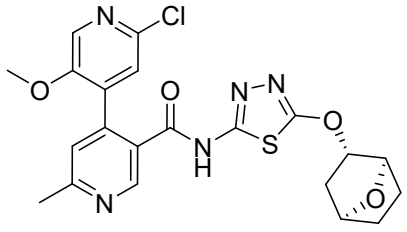


A una solución agitada de hidrazinacarbotioato de rac-O-((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il) (1 g, 5,31 mmol) en etanol (5 mL) se le añadió trietilamina (0,740 mL, 5,31 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (0,563 g, 5,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto en bruto como una goma marrón.

El residuo resultante se disolvió en ACN (4 mL) y THF (2 mL) y el líquido se inyectó en una columna C18 de 100 g y se purificó mediante GRACE revelleris X2, se eluyó con 0~100 % de acetonitrilo en agua en 40 min para producir *rac*-5 -(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 2,258 mmol, 42,5 % de rendimiento) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_{11}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 214,07; hallado 214,2.

Paso-4: *rac*-N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



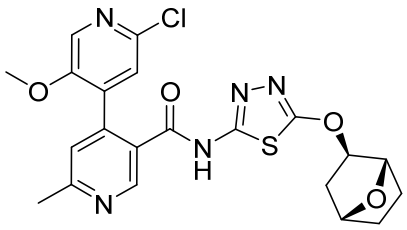
A una solución agitada del Producto Intermedio G (200 mg, 0,718 mmol) en Acetonitrilo (3 mL) y N,N-Dimetilformamida (0,6 mL) se le añadió 1-metil-1H-imidazol (177 mg, 2,153 mmol), Cloro-N hexafluorofosfato de N,N′,N′-tetrametilformamidinio (221 mg, 0,789 mmol) y

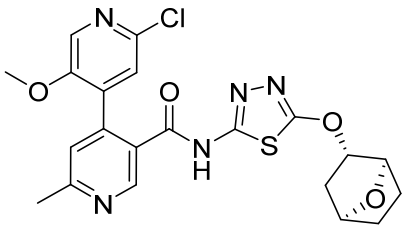
rac-5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (153 mg, 0,718 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto como una goma marrón.

El residuo resultante se disolvió en ACN (4 mL) y THF (2 mL) y el líquido se inyectó en una columna C18 de 100 g y se purificó mediante GRACE revelleris X2, se eluyó con 0~100 % de acetonitrilo en agua en 40 min para producir *rac*-N -(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5 '-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (200 mg, 58%) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para $(C_{21}H_{20}ClN_5O_4S)$ $(M+1)^+$, 474,1; hallado, 474,2.

Paso 5: N-(5-(((1S 2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida





El *rac*-N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2' -cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (200 mg) se separó mediante SFC prep-quiral con las siguientes condiciones: (Columna: YMC Celulosa SZ (250 × 30) mm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2, Fase Móvil B: amina isopropílica al 0,5 % en metanol; Gradiente: isocrático 40% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Presión trasera (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 3,42; RT2(min): 4,03; Disolvente de muestra: DCM/MeOH-HPLC; Volumen de inyección: 0,9 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 7,5 min) para producir N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)- 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (50 mg, 0,105 mmol, 14,67 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido con el primer pico en SFC quiral con tiempo de retención más corto y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptano-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-

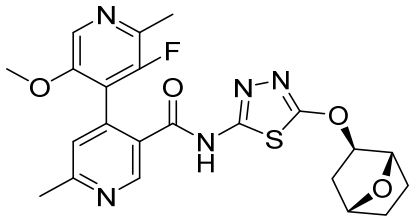
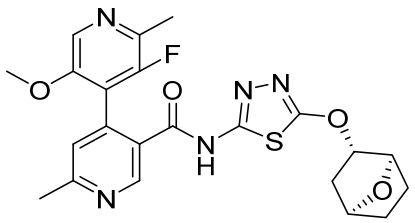
metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (52 mg, 0,110 mmol, 15,26 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido con el segundo pico en SFC quiral con mayor tiempo de retención. No se determinó la estereoquímica absoluta.

N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,1; hallado, 474,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,00 (dd, *J* = 2,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 3H).

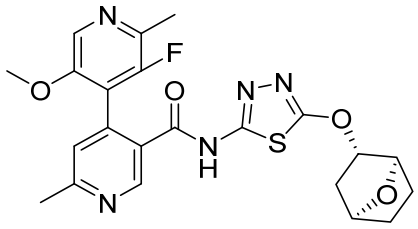
N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,1; hallado, 474,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,00 (dd, *J* = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 3H).

Ejemplos 218 y 219

N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida

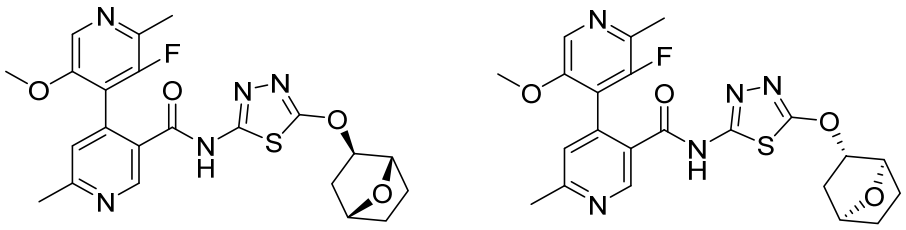
Paso 1: *rac*-N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



A una solución agitada de ácido 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (80 mg, 0,290 mmol, Ejemplo 61, Paso 2) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-Dimetilformamida (0,6 mL) se añadió 1-metil-1H-imidazol (71,3 mg, 0,869 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (89 mg, 0,319 mmol) y *rac*-5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (61,8 mg, 0,290 mmol, Ejemplo 216 y 217, Paso 3) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto como una goma marrón.

El residuo resultante se disolvió en ACN (4 mL) y el líquido se inyectó a una columna C18 de 100 g y se purificó mediante GRACE revelleris X2, se eluyó con 0%~100% de acetonitrilo en agua (0,1 M de ácido fórmico) dentro de los 40 min para obtener *rac*-N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2.2.1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (60 mg; 44%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,15; hallado, 472,2.

Paso 2: N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



El *rac*-N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (2 lotes combinados de 90 mg) se

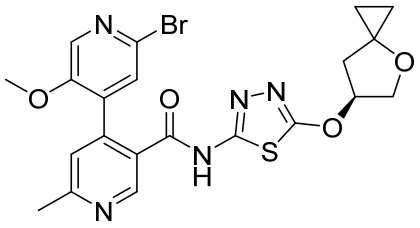
separó mediante SFC quiral preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: Lux Amilosa-1 (250*30)mm, 5 µm, Fase móvil A: CO_2, Fase Móvil B: amina isopropílica al 0,5 % en metanol; Gradiente: isocrático 40% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Presión trasera (bar): 100; Flujo total: 100 g/mL; Longitud de onda: 210 nm; RT1(min): 2,29; RT2(min): 3,65; Disolvente de muestra: MeOH-HPLC; Volumen de inyección: 0,6 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 6 min) para obtener N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (22 mg, 0,046 mmol, 15,95% de rendimiento) como un sólido blanco con el primer pico en SFC quiral con un tiempo de retención más corto y N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (25 mg, 0,052 mmol, 17,85% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro con el segundo pico en SFC quiral con un tiempo de retención más prolongado. No se determinó la estereoquímica absoluta.

N-(5-(((1S,2R,4R)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,15; hallado, 472,2. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*^{6}): δ 13,0 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,99 (dd, *J* = 2,00 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 3H).

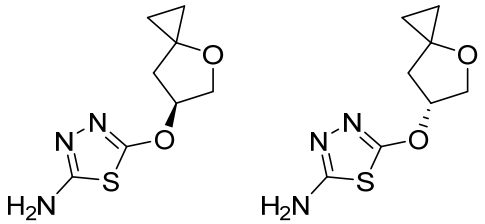
N-(5-(((1R,2S,4S)-7-oxabiciclo(2,2,1)heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 472,15; hallado, 472,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*^{6}): δ 13,0 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,98 (dd, *J* = 2,00 Hz, 6,80 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 3H).

Ejemplo 226

(S)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



Paso 1: (S)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina y (R)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

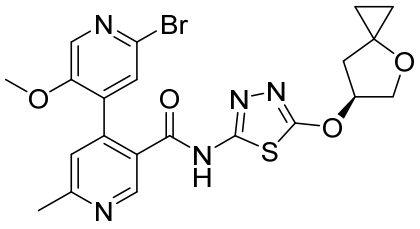


El racémico 5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,8 g, 8,44 mmol, Ejemplo 95 y 107, Paso 3) se separó mediante SFC quiral preparatoria con las siguientes condiciones: (Columna: Lux A1 (250*30)mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase Móvil B: Metanol; Gradiente: isocrático 30% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Presión trasera (bar): 100; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 2,59; RT2(min): 3,24; Disolvente de muestra: MeOH-HPLC (100 mL); Volumen de inyección: 1 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 5 min) para obtener (S)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,750 g, 3,51 mmol, 41,6% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido con el primer pico en SFC quiral con un tiempo de retención más corto y (R)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,650 g, 3,02 mmol, 35,8% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido con el segundo pico en SFC quiral con un tiempo de retención más prolongado. No se determinó la estereoquímica absoluta.

(S)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: MS (ESI) calculada para ($C_8H_{11}N_3O_2S$) (M+1)+, 214,07; hallado, 214,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6,79 (s, 2H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 2,41 (q, J = 6,80 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 0,85-0,76 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 1H), 0,54-0,45 (m, 1H),

(R)-5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: MS (ESI) calculada para ($C_8H_{11}N_3O_2S$) (M+1)+, 214,07; hallado, 214,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6,79 (s, 2H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 2,41 (q, J = 6,80 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,00 Hz, 1H), 0,85-0,76 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 1H), 0,54-0,45 (m, 1H),

Paso 2: (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



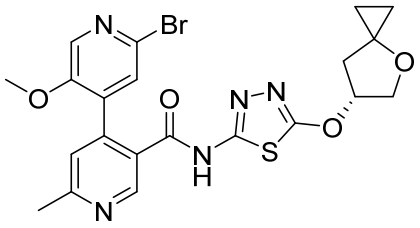
A una solución agitada de ácido 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150 mg, 0,464 mmol, Ejemplo 63, Paso 3) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-Dimetilformamida (0,5 mL) se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (143 mg, 0,511 mmol), 1-metilimidazol (0,148 mL, 1,857 mmol) y (S)-5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (99 mg, 0,464 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto crudo como una goma de color amarillo.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: X-SELECT C18(19*250) MM 5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua Milli Q 80%, Fase móvil B: Acetonitrilo 20%; Tasa de flujo: 12 mL/min; Tiempo de ejecución: 21 min; (Solvente de muestra: THF:ACN; Volumen de inyección: 200 µL; cantidad de inyecciones: 38) para obtener (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (110 mg, 0,209 mmol, 45,1% de rendimiento) como un sólido blancuzco. No se determinó la estereoquímica absoluta.

MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 518,05; hallado, 518,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,15 (d, J = 13,60 Hz, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,68-0,57 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H).

Ejemplo 227

(R)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



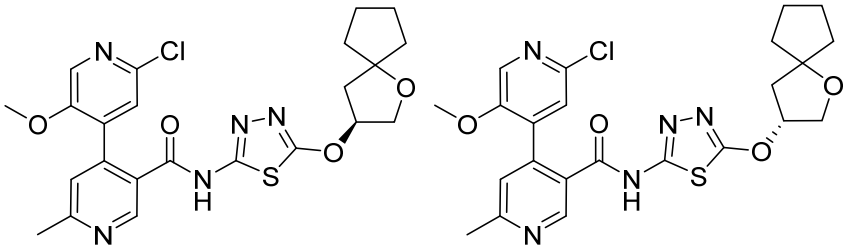
A una solución agitada de ácido 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxílico (150 mg, 0,464 mmol, Ejemplo 63, Paso 3) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-Dimetilformamida (0,5 mL) se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (195 mg, 0,696 mmol), 1-metilimidazol (0,148 mL, 1,857 mmol) y (R)-5-((4-oxaspiro(2.4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (99 mg, 0,464 mmol, Ejemplo 226, Paso 1) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto crudo como una goma de color amarillo.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: X-SELECT C18(19*250 MM) 5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua Milli Q 80%, Fase móvil B: Acetonitrilo 20%; Tasa de flujo: 10 mL/min; Tiempo de ejecución: 21 min; (Solvente de muestra: THF:ACN; Volumen de inyección: 200 µL; cantidad de inyecciones: 24) para obtener (R)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (75 mg, 0,144 mmol, 31,1% de rendimiento) como un sólido blancuzco. No se determinó la estereoquímica absoluta.

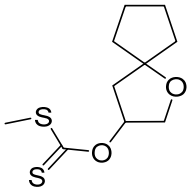
MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 518,05; hallado, 518,0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,15 (d, J = 14,40 Hz, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H).

Ejemplos 229 y 230

(S)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



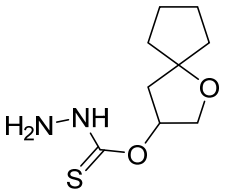
Paso 1: Carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il) de S-metilo:



A una solución agitada de 1-oxaspiro(4,4)nonan-3-ol (0,7 g, 4,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) en nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,394 g, 9,85 mmol) en porciones durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 min a la mezcla de reacción anterior se añadió disulfuro de carbono (0,593 mL, 9,85 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,308 mL, 4,92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Después de 30 min, la reacción se neutralizó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x3). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il) S-metilo (0,95 g, 3,90 mmol, 79% de rendimiento) como un aceite de color naranja.

MS (ESI) calculada para $(C_{10}H_{16}O_2S_2)$ $(M+H)^+$, 233,07; hallado 233,0.

Paso 2: hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(4.4)nonan-3-il)

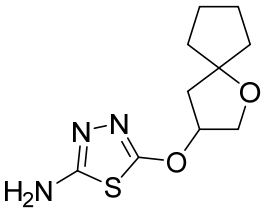


A una solución agitada de carbonoditioato de O-(1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il) S-metilo (1,1 g, 4,73 mmol) en metanol (10 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0,237 g, 4,73 mmol) a RT en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a rt. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

(20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il) (0,68 g, 2,69 mmol, 56,8% de rendimiento) como un líquido naranja.

MS (ESI) calculada para ($C_9H_{16}N_2O_2S$) $(M+1)^+$, 217,1; hallado, 217,2.

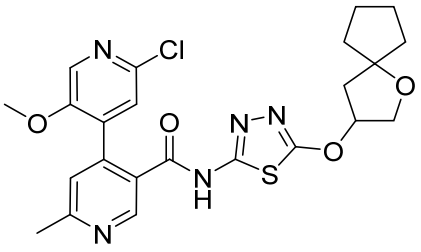
Paso 3: 5-((1-oxaspiro(4.4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución agitada de hidrazinacarbotioato de O-(1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il) (0,68 g, 3,14 mmol) en etanol (10 mL) se añadió trietilamina (0,438 mL, 3,14 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (0,333 g, 3,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo como un sólido naranja. El producto crudo se absorbió previamente en sílice (usando 10 mL de DCM 10 g de sílice (malla 60-120), se cargó en Biotage SNAP de 40 g, y se eluyó con 7%-9% de metanol en diclorometano durante 30 min con una tasa de flujo de 30 mL/min. Las fracciones adecuadas se recopilaron y concentraron al vacío para obtener 5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,24 g, 0,733 mmol, 23,31% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$) $(M+1)^+$, 242,1; hallado 242,1.

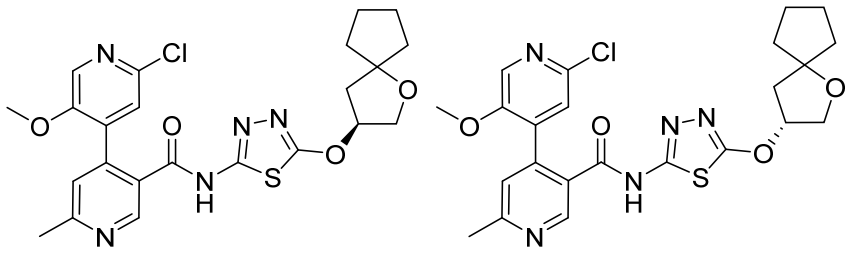
Paso 4: N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida.



A una solución agitada de Producto Intermedio G (200 mg, 0,718 mmol) y 5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (237 mg, 0,718 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y N,N-Dimetilformamida (1,2 mL) se añadió 1-metilimidazol (0,286 mL, 3,59 mmol) y hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (221 mg, 0,789 mmol) a RT en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color naranja.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: YMC C8(20 × 250) MM 5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua MQ 80%, Fase móvil B: acetonitrilo 20%; Tasa de flujo: 12 mL/min; Tiempo de ejecución: 25 min; (Solvente de muestra: THF:ACN; Volumen de inyección: 200 µL; cantidad de inyecciones: 18) para obtener *rac*-N-(5-((1-oxaspiro(4.4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'ó ó ó-bipiridina)-3-carboxamida (35 mg, 0,068 mmol, 9,42% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 5: (S)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida y (R)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida



El compuesto racémico N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (35 mg) se purificó mediante SFC quiral usando el siguiente método con las siguientes condiciones: Columna: YMC Celulosa SC

(250*30)mm, 5 µm; Fase móvil: CO2: 0,5% de amina de isopropilo en IPA (60:40)%, Flujo total: 100 g/min, Presión trasera: 100 bar, Longitud de onda: 220 nm; Tiempo del ciclo: 10 min, una muestra se disolvió en 2,0 mL de MeOH/acetonitrilo y se inyectó 800 µl/inyección.

Después de la purificación de SFC, se recopilaron las dos fracciones adecuadas.

La Fracción-1 se concentró y liofilizó para obtener (S)-N-(5-((1-oxaspiro(4.4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (12 mg) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR en DMSO-d_6 mostró los protones requeridos del compuesto deseado junto con la amina de isopropilo atrapada.

Para eliminar la amina de isopropilo, (S)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (12 mg) se lavó con MTBE y hexano y se liofilizó para obtener (S)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (8 mg, 0,016 mmol, 23,04% de rendimiento) como un sólido blancuzco. No se determinó la estereoquímica absoluta.

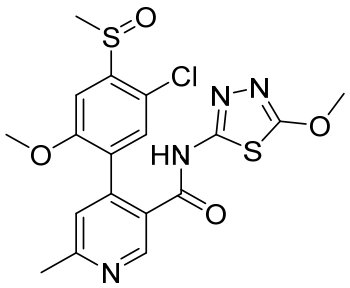
(S)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 502,13; hallado, 502,1. 1H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 4,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,40 (dd, J = 6,4 Hz, 14,4 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H).

La Fracción-2 se concentró y liofilizó para obtener (R)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (4 mg, 7,49 µmol, 11,08% de rendimiento) como un sólido blancuzco. No se determinó la estereoquímica absoluta.

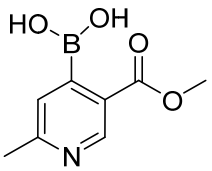
(R)-N-(5-((1-oxaspiro(4,4)nonan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 502,13; hallado, 502,1. 1H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 4,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (dd, J = 6,4 Hz, 14,4 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 231

4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



Paso 1: ácido (5-(metoxicarbonilo)-2-metilpiridina-4-il)borónico:

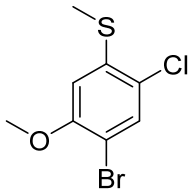


A una solución agitada de metil 4-cloro-6-metilnicotinato (1 g, 5,39 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,052 g, 8,08 mmol) y acetato de potasio (1,586 g, 16,16 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Después de 20 minutos se añadió el aducto de PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (0,308 g, 0,377 mmol) y se desgasificó nuevamente con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron mediante la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color marrón.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: (Columna: columna Reveleris de 40 g, C18; Fase móvil A: 0,1% de FA en agua, Fase móvil B: acetronitrilo, 0%-100%) para obtener ácido (5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina-4-il)borónico (250 mg, 1,281 mmol, 23,77% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_{10}BNO_4$) $(M+1)^+$, 196,08; hallado, 196,2.

Paso 2: (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano:

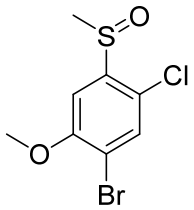


Una solución de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina (500 mg, 2,114 mmol) en HCl 2N (15,86 mL, 31,7 mmol) se calentó a 50 °C durante 30 min, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió nitrito de sodio (160 mg, 2,326 mmol) en agua (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 40 min a 0 °, entonces se agregó tiometóxido de sodio (296 mg, 4,23 mmol) en agua (10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 18 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. de NaOH al 10% (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica separada se secó en Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color amarillo claro.

El producto crudo se absorbió previamente en sílice (usando 5 mL de DCM, 3 g de sílice (malla 60-120), se cargó en la columna Pre-pack Orochem de 40 g y se eluyó a 0%-30% de acetato de etilo en éter PET durante 45 minutos con una tasa de flujo de 20 mL/min. Las fracciones adecuadas se recopilaron y concentraron a presión reducida para obtener (4-bromo-2-cloro-5-etoxifenil)(metil)sulfano (420 mg, 1,428 mmol, 67,6% de rendimiento) como un sólido amarillo.

GCMS calculado para ($C_8H_8BrClOS$) $(M)^+$, 267,91; hallado, (m/z) 267,9

Paso 3: 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno:

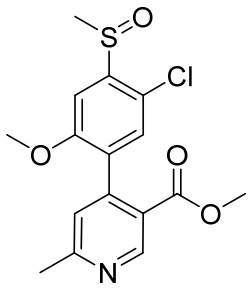


A una solución agitada de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano (500 mg, 1,869 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió *m*CPBA (355 mg, 2,056 mmol) poco a poco a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. (30 mL) de Na2CO3 al 10% y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó en Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un

aceite amarillo claro. El producto crudo se absorbió previamente en sílice (usando 5 mL de DCM, 2 g de sílice (malla 60-120), se cargó en la columna Orochem Pre-pack de 40 g y se eluyó a 0%-60% de acetato de etilo en éter PET durante 60 minutos con una tasa de flujo de 15 mL/min. Las fracciones adecuadas se recopilaron y concentraron a presión reducida para obtener 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno (200 mg, 0,684 mmol, 36,6% de rendimiento) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_8BrClO_2S$) $(M+1)^+$, 282,92; hallado, 282,8.

Paso 4: 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo:

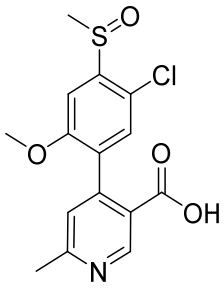


A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno (200 mg, 0,705 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se añadió ácido (5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina-4-il)borónico de metilo (275 mg, 1,411 mmol) y carbonato de potasio (292 mg, 2,116 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadió PdCl2(dppf) (103 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron mediante la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un aceite de color marrón claro.

El producto crudo se absorbió previamente en sílice (usando 10 mL de DCM, 3 g de sílice (malla 60-120), se cargó en la columna Pre-pack Orochem de 40 g y se eluyó a 0%-80% de acetato de etilo en éter PET durante 45 minutos con una tasa de flujo de 15 mL/min. Las fracciones adecuadas se recopilaron y concentraron a presión reducida para obtener 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (120 mg, 0,326 mmol, 46,2% de rendimiento) como un aceite de color marrón claro.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 354,06; hallado, 354,0

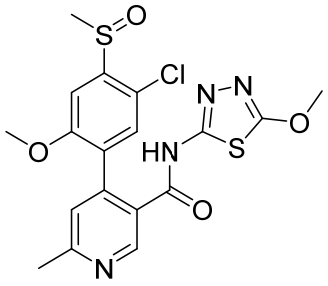
Paso 5: ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (120 mg, 0,339 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (40,6 mg, 1,696 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (3 mL), la capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N hasta un pH de 6 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (60 mg, 0,155 mmol, 45,8% de rendimiento) como un sólido marrón claro.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_4$) $(M+1)^+$, 340,04; hallado, 340,0

Paso 6: 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



A una solución agitada de ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (30 mg, 0,088 mmol), en acetonitrilo (2 mL) se añadió hexafluorofosfato de Cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (27,2 mg, 0,097 mmol) y 1-metilimidazol (0,028 mL, 0,353 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en nitrógeno, luego se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (13,90 mg, 0,106 mmol)). La

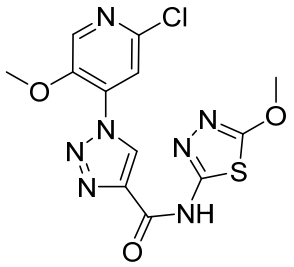
mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite marrón.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: X-select C18 (19*150) MM 5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua Milli Q 90%, Fase móvil B: Acetonitrilo 10%; Tasa de flujo: 8 mL/min; Tiempo de ejecución: 18 min; (Solvente de muestra: THF:ACN; Volumen de inyección: 200 µL; cantidad de inyecciones: 12) para obtener 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (4,5 mg, 9,06 µmol, 10,26% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 453,05; hallado, 453,0.

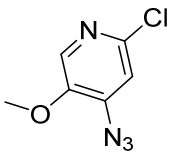
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 234

1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



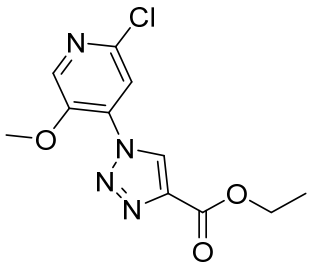
Paso 1: 4-azido-2-cloro-5-metoxipiridina



A una solución desgasificada de ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (4,0 g, 21,35 mmol) en metanol (5 mL) se añadió $CuSO_4$ (171,0 mg, 1,06 mmol) y azida de sodio (0,7 g, 10,67 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. Las capas

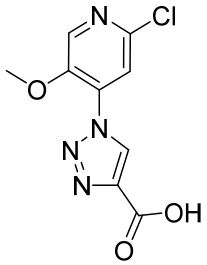
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g que se eluyó con acetato de etilo al 0%~80% en éter de petróleo en 25 min para obtener 4-azido-2-cloro-5-metoxipiridina (570 mg, 13%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_6H_5ClN_4O$) $(M+1)^+$, 185,0; hallado, 185,0.

Paso -2: 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato



A una solución agitada de 4-azido-2-cloro-5-metoxipiridina (570,0 mg, 3,09 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió propiolato de etilo (218,0 mg, 2,22 mmol) a 23 °C. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (800,0 mg, en crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculada para ($C_{11}H_{11}ClN_4O_3$) $(M+1)^+$, 283,1; hallado, 283,1.

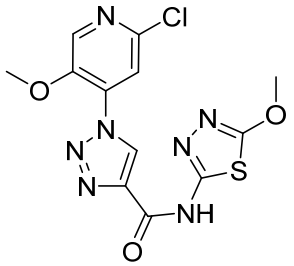
Paso 3: Ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



A una solución agitada de etil 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (400,0 mg, 1,41 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) se añadió LiOH (67,8 mg, 2,83 mmol). La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~3. La mezcla resultante se disolvió en DMF (1 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con 5%~50% de acetonitrilo en agua dentro de los 20 min

para obtener ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (160,0 mg, 44%) como un sólido blanco, MS (ESI) calculada para ($C_9H_7ClN_4O_3$) $(M+1)^+$, 255,0; hallado 255,0.

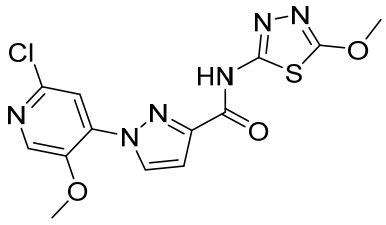
Paso 4: 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



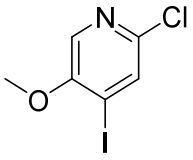
A una solución agitada de ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol), 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51,5 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (0,2 mL) se añadió 1-metilimidazol (161,0 mg, 1,96 mmol) y TCFH (110,0 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante luego se agitó a 23 °C durante 1 h. La suspensión se filtró. La pasta de filtro se recolectó y se secó al vacío para obtener 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (69,2 mg, 47%) como un sólido de color blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{10}ClN_7O_3S$) $(M+1)^+$, 368,0, hallado 368,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,10 (s, 6H).

Ejemplo 235

1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

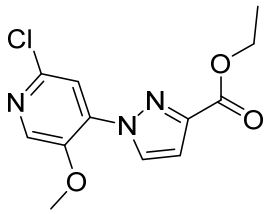


Paso 1: 2-cloro-4-iodo-5-metoxipiridina



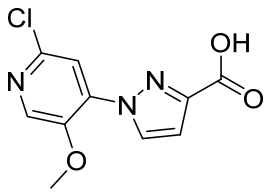
A una solución desgasificada de 6-cloro-4-yodopiridina-3-ol (5,0 g, 19,57 mmol) en N,N-Dimetilformamida (20 mL) se añadió NaH (939,0 mg, 23,49 mmol, 60%) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 40 min. A la mezcla anterior se añadió MeI (4,1 g, 29,40 mmol) a 0 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime) que se aplicó a la columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con 0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo dentro de los 45 min para obtener 2-cloro-4-yodo-5-metoxipiridina (3,1 g, 51%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para (C_6H_5ClINO) $(M+1)^+$, 269,9; hallado 269,9.

Paso 2: 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



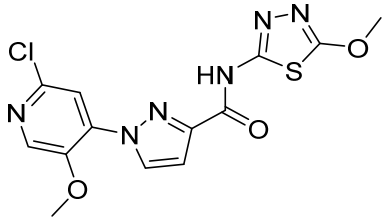
A una solución desgasificada de 2-cloro-4-yodo-5-metoxipiridina (1,0 g, 3,71 mmol) en N,N-Dimetilformamida (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,42 mmol), etil 1H-pirazol-5-carboxilato (728,0 mg, 5,20 mmol) y cobre(I) yoduro (141,0 mg, 0,74 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 min en nitrógeno, luego la solución se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h más. La suspensión se filtró. El filtrado se recolectó y concentró al vacío. La mezcla se disolvió en DMF (3 mL) que se aplicó a una columna C18 de 80 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), eluyó con acetonitrilo al 5%~60% en agua en 25 min para obtener 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (690,1 mg, 59%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{12}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 282,1; hallado, 282,1.

Paso 3: Ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



A una solución de 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (300,0 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (25,5 mg, 1,06 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío. La capa acuosa se acidificó con ácido fórmico con un pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5%~50% en agua en 20 min para obtener ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (270,2 mg, 90%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_8ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 254,0,1; hallado, 254,0.

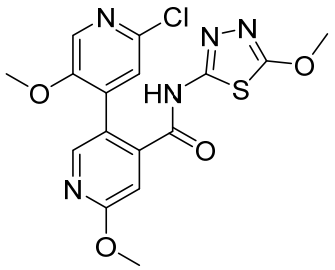
Paso 4: 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



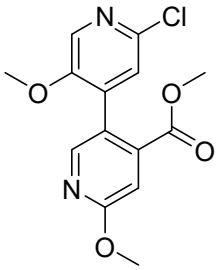
A una solución de ácido 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (100,0 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51,7 mg, 0,39 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (162,2 mg, 1,97 mmol). A lo anterior se añadió una solución de TCFH (111,1 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL) que se aplicó a una columna C18 de 40 g y se purificó mediante Combi Flash (Biotage Isolera Prime), se eluyó con acetonitrilo al 5%~50% en agua en 20 min para obtener 1-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (53,1 mg, 36%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$; 367,0; hallado, 367,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 3H).

Ejemplo 242

2’-cloro-5’,6-dimetoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4’-bipiridina]-4-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 2’-cloro-5’,6-dimetoxi-[3,4’-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:

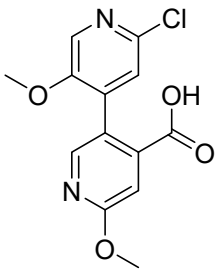


A una solución de 5-bromo-2-metoxiisonicotinato (1 g, 4,06 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (1,5 mL) se añadió carbonato de potasio (0,674 g, 4,88 mmol), Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,178 g, 0,244 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)borónico (0,838 g, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido marrón.

El producto crudo se absorbió previamente en sílice, se cargó en la columna Pre-pack Biotage (12 g) y se eluyó con 20% de acetato de etilo en PET éter durante 20 minutos con una tasa de flujo de 30 mL/min. Las fracciones adecuadas se recopilaron y concentraron al vacío para obtener 2'-cloro-5',6-dimetoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (680 mg, 2,203 mmol, 54,2% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 309,07; hallado, 309,0

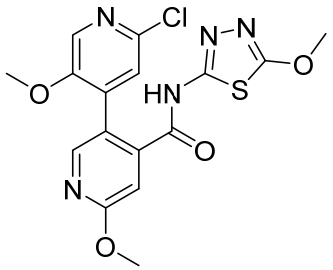
Paso 2: Síntesis de 2'-cloro-5',6-dimetoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de 2'-cloro-5',6-dimetoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (680 mg, 2,203 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL), metanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (92 mg, 2,203 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se acidificó con HCl 1,5 N hasta un pH de 3 para proporcionar un precipitado blancuzco. El precipitado obtenido se filtró y se secó al vacío para obtener ácido 2'-cloro-5',6-dimetoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico (440 mg, 1,380 mmol, 62,6% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 295,05; hallado, 295,0

Paso 3: Síntesis de 2'-cloro-5',6-dimetoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 2'-cloro-5',6-dimetoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico (50 mg, 0,170 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-dimetilformamida (0,6 mL) se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (52,4 mg, 0,187 mmol), 1-metil-1H-imidazol (41,8 mg, 0,509 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (22,25 mg, 0,170 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se neutralizó con agua fría (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener el producto crudo como un semisólido de color amarillo.

El producto crudo (200 mg) de este lote se mezcló con el producto crudo (170 mg) de otro lote y los dos lotes combinados se purificaron juntos con la utilización de HPLC preparativa.

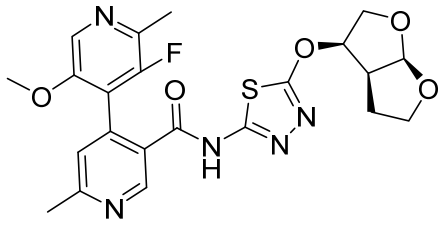
El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (X-select (19*250 mm) 5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua Milli Q 80%, Fase móvil B: Acetonitrilo 20%; Tasa de flujo: 12 mL/min; Tiempo de ejecución: 17 min; (Solvente de muestra: THF:ACN; Volumen de inyección: 400 µL; cantidad de inyecciones: 25) para obtener 2'-cloro-5',6-dimetoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida (52 mg, 0,125 mmol, 73,4% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 408,06; hallado, 408,0.

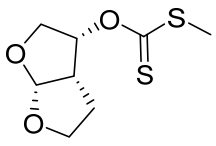
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,98 (brs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (s, 3H)

Ejemplo 243

3'-fluoro-N-(5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida



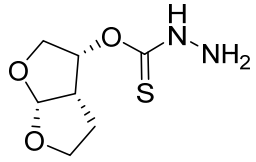
Paso 1. S-metil carbonoditioato de O-((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)



A una solución de ((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-ol (3,7 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 mL) se añadió NaH (60%, 1,478 g, 37,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min antes de la adición gota a gota de disulfuro de carbono (2,60 mL, 31,3 mmol) seguido de yoduro de metilo (1,955 mL, 31,3 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 10 min antes de neutralizar con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y salmuera (10 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y las capas se separaron. La capa

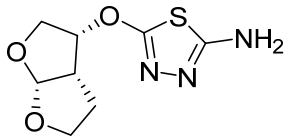
acuosa se lavó con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc/heptano 0%-100%, columna de 80 g) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo. LCMS (ES) = 221,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,91 (dt, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 10,3, 6,4 Hz, 1H), 4,04-3,88 (m, 3H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H).

Paso 2: O-((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il) hidrazinacarbotioato



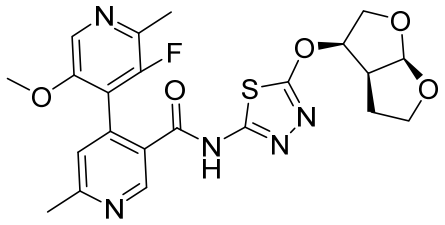
A una solución de S-metil carbonoditioato de (O-((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il) (5,8 g, 26,3 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se añadió una solución de hidrato de hidrazina (1,136 mL, 29,0 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Al finalizar, la reacción se concentró al vacío. El residuo formó un azeótropo en una mezcla de MeOH/tolueno (1 mL/10 mL) para proporcionar el producto crudo O-((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il) hidrazinacarbotioato (5,38 g, 26,3 mmol, 100% de rendimiento). LCMS (ES) = 205,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Paso 3: 5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una solución de (O-((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il) hidrazinacarbotioato (5,3 g, 25,9 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (7,96 mL, 57,1 mmol) seguido de bromuro ciánico (3M en DCM) (10,38 mL, 31,1 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Al finalizar, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0%-5% de MeOH/DCM, columna de 80 g) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón. LCMS (ES) = 230,2 $[M+H]^{+\cdot}$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,90 (s, 2H), 5,64 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,24 (dt, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,8, 6,4 Hz, 1H), 3,87 (td, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H).

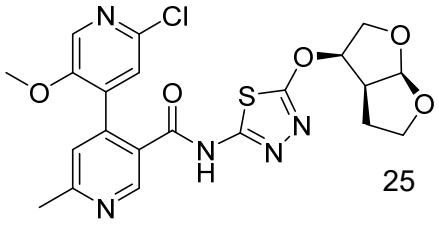
Paso 4: 3'-fluoro-N-(5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida



A una solución de ácido 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxílico (100 mg, 0,362 mmol, Ejemplo 61, Paso 2) en acetonitrilo (10 mL) a 23 °C se añadió hexafluorofosfato(V) de N-(cloro(dimetilamino)metileno)-N-metilmetanaminio (112 mg, 0,398 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (62,4 mg, 0,760 mmol). La reacción se dejó agitar durante 5 min antes de añadir 5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (91 mg, 0,398 mmol), después de lo cual la reacción se dejó agitar a 23 °C durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío, se absorbió en EtOAc y se lavó con NH4Cl. La capa de EtOAc se secó en $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la columna de gel de sílice (0%-100% (3:1)(EtOAc/EtOH)/heptano, columna de 40 g) para proporcionar el producto deseado 3'-fluoro-N-(5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (122 mg, 0,250 mmol, 69,1% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_5S$) (M+1)+, 488,0, hallado 488,3. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,74 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,46 (dt, *J* = 7,9, 6,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J*= 9,8, 6,4 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 3H), 3,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,50 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 1H).

Ejemplo 262

2'-cloro-N-(5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida

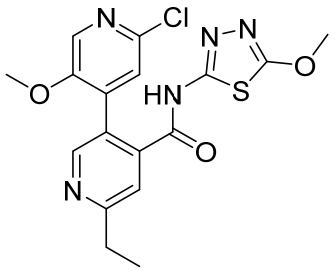


A una solución de Producto Intermedio G (498 mg, 1,788 mmol), 5-(((3R,3aS,6aR)-

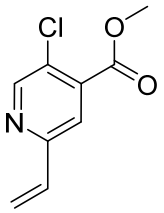
hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (410 mg, 1,788 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (147 mg, 1,788 mmol, Ejemplo 243, Paso 3) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C se añadió hexafluorofosfato(V) de N-(cloro(dimetilamino)metileno)-N-metilmetanaminio (552 mg, 1,967 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una columna de gel de sílice (0%-100% (3:1)(EtOAc/EtOH)/Heptano, columna de 40 g, 20 min) para proporcionar el producto deseado 2'-cloro-N-(5-(((3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furano-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (326 mg, 0,665 mmol, 37,2% de rendimiento) como un sólido de color rosa claro. MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 490,0, hallado 490,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 12,98-12,59 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 9,8, 6,8 Hz, 1H), 4,08-3,93 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 9,8, 7,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34-3,23 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H).

Ejemplo 270

2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo:



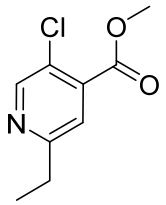
Una solución de 2,5-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4,85 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,822 g, 5,34 mmol) y carbonato de potasio (1,342 g, 9,71 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y metanol (2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos seguido de la adición de acetato de paladio (II) (54 mg, 0,243 mmol) y trifenilfosfina (0,127 g, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla

de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con acetato de etilo (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo como un líquido amarillo.

El crudo se preabsorbió en sílice, se cargó en una columna biotage preempaquetada (25 g) y luego se eluyó con 2% a 10% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 40 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo (730 mg, 3,66 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro.

MS (ESI) calculada para ($C_9H_8ClNO_2$) $(M+1)^+$, 198,03; hallado, 198,0

Paso 2: Síntesis de metil 5-cloro-2-etilisonicotinato:

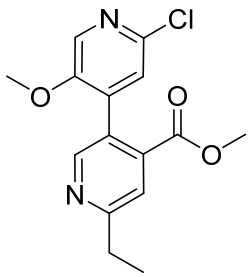


A una solución de 5-cloro-2-vinilisonicotinato de metilo (0,62 g, 3,14 mmol) en acetato de etilo (25 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió paladio (5% en peso sobre carbonato de calcio, envenenado con plomo, 1,669 g, 0,784 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se filtró través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró en presión reducida para obtener el producto en bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem de 25 g preempaquetada y se eluyó al 5% a 15% de acetato de etilo en éter PET durante 20 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-cloro-2-etilisonicotinato de metilo (530 mg, 2,56 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS calculada para ($C_9H_{10}ClNO_2$) $(M+1)^+$, 200,05; hallado, 200,2.

Paso 3: Síntesis de 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:

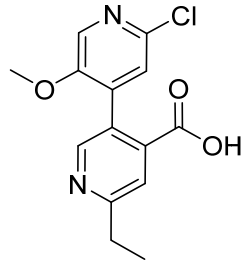


A una solución de 5-cloro-2-etilisonicotinato de metilo (530 mg, 2,65 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (497 mg, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió a una solución de carbonato de potasio (734 mg, 5,31 mmol) en agua (3,00 mL) en una carga bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min con nitrógeno seguido de la adición de [1,1′-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (173 mg, 0,265 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través del lecho de celite, y se lavó con acetato de etilo (25 L). Se lavó el filtrado con agua (20 mL) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna orochem de 40 g preempaquetada y se eluyó con un 25% a 30% de acetato de etilo en éter PET durante 30 minutos con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,508 mmol, 56,8% de rendimiento) como sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 307,09; hallado, 307,2

Paso 4: Síntesis del ácido 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico:

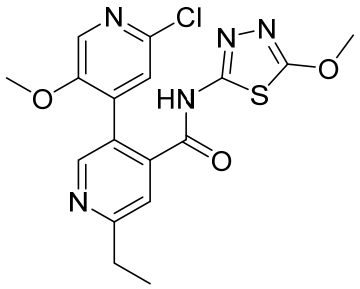


A una solución agitada de 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,630 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (2,000 mL) se añadió

monohidrato de hidróxido de litio (342 mg, 8,15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (40 mL). La parte acuosa se acidificó con HCl 1,5 N (~pH 2) y se extrajo con MeOH al 20% en DCM (60 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para producir ácido 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (400 mg, 1,306 mmol, 80% de rendimiento; LCMS pureza de 80%) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculado para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 293,07; hallado, 293,0

Paso 5: Síntesis de 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (70 mg, 0,239 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y N, N-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (81 mg, 0,287 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0,057 mL, 0,717 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (31,4 mg, 0,239 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 × 10 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un líquido viscoso amarillo.

El producto en bruto se purificó mediante GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 40 g de Grace; Fase móvil A: 0,1% de NH4HCO3 en agua, Fase móvil B: acetonitrilo) 0% a 100% de B en A durante 0-50 min a un caudal de 15 mL/min. El producto puro se eluyó al 40% a 45% de B en A. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para producir 2′-cloro-6-etil-5′-metoxi-N-(5-

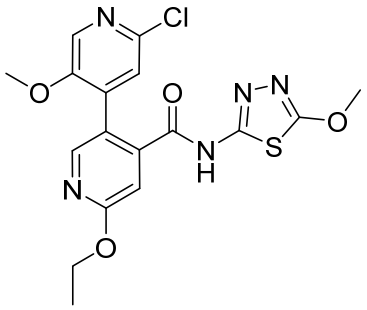
metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida (60 mg, 0,147 mmol, 61,4% de rendimiento) como sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_3S$) $(MH)^+$, 406,07; hallado, 406,0.

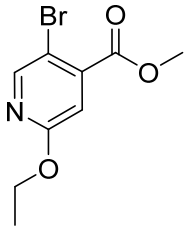
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,89 (q, J = 7,60 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,60 Hz, 3H) .

Ejemplo 276

2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2-etoxiisonicotinato de metilo:



A una solución agitada de 5-bromo-2-hidroxiisonicotinato de metilo (700 mg, 3,02 mmol) en Tolueno (15 mL) bajo nitrógeno se añadió carbonato de plata (1081 mg, 3,92 mmol) seguido de yodoetano (0,364 mL, 4,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (125 mL). Se lavó el filtrado con agua (100 mL) y salmuera (50 mL) La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto como un líquido amarillo.

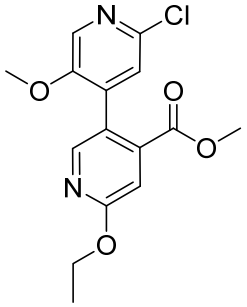
El producto bruto preabsorbido se cargó en la columna preempaquetada (orochem, 12

g) y se eluyó al 0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 20 minutos con un caudal de 25 mL/min. El producto puro se eluyó con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 5-bromo-2-etoxiisonicotinato de metilo (700 mg, 2,61 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_9H_{10}BrNO_3$) $(M+1)^+$, 259,99; hallado, 260,0

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8,46 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Paso 2: Síntesis de 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:

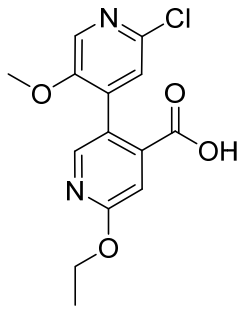


A una solución agitada de 5-bromo-2-etoxiisonicotinato de metilo (700 mg, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (2 mL) se le agregaron ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (756 mg, 4,04 mmol) y carbonato de potasio (744 mg, 5,38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl2(dppf) (98 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron mediante la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó con agua (80 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como un líquido de color marrón.

El producto bruto preabsorbido se cargó en el Biotage 24 g y se eluyó con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo durante 10 minutos con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (570 mg, 1,698 mmol, 63,1% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{15}ClN_2O_4$) $(M+1)^+$, 323,08; hallado, 323,0

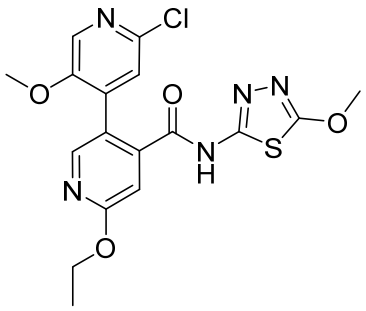
Paso 3: Síntesis del ácido 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico:



A una solución agitada de 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (670 mg, 2,076 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (5,0 mL) y metanol (5,0 mL) se le añadió hidróxido de litio (149 mg, 6,23 mmol) en agua (1 mL) gota a gota en 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con DCM (100 mL) para eliminar las impurezas, la capa acuosa se acidificó con solución acuosa saturada de ácido cítrico hasta pH 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (570 mg, 1,837 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_2O_4$) $(M + 1)_+$, 309,06; hallado, 309,0.

Paso 4: Síntesis de 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (100 mg, 0,324 mmol), en acetonitrilo (4 mL) y N,N-dimetilformamida (0,4 mL)se agregaron 1-metil-1H-imidazol (106 mg, 1,296 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (136 mg, 0,486 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (42,5 mg, 0,324 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura

durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto como un líquido amarillo.

El producto bruto preabsorbido se cargó en la columna preempaquetada Orochem de 12 g y se eluyó al 45% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 30 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para dar el producto como un sólido blanco.

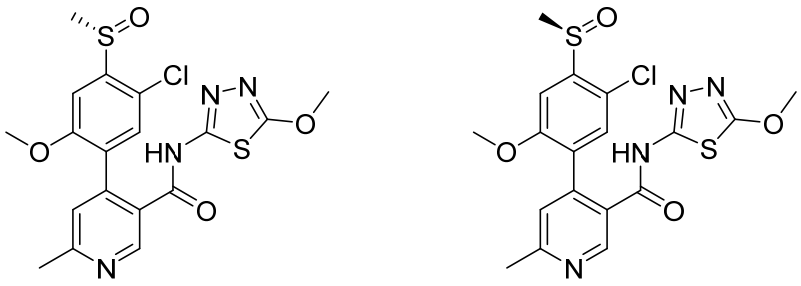
El sólido se disolvió en metanol al 10% en diclorometano (20 mL) y se lavó con una solución de salmuera (25 mL), la capa orgánica se secó usando sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2′-cloro-6-etoxi-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida (70 mg, 0,162 mmol, 50% de rendimiento).

MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 422,07; hallado, 422,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,42 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

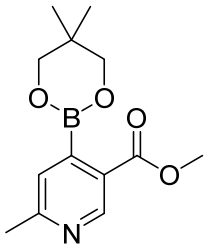
Ejemplos 277 y 298

(S)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y *(R)*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:



Preparación de éster de boronato:

Paso 1: Síntesis de 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo:



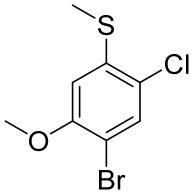
A una solución agitada de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (10 g, 53,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se añadieron 5,5,5′,5′-tetrametil-2,2′-bi (1,3,2-dioxaborinano) (18,26 g, 81 mmol), *tert*-butildifenilfosfano (2,61 g, 10,78 mmol) y acetato de potasio (15,86 g, 162 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió PdOAc2 (1,210 g, 5,39 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron mediante la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (500 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color marrón.

El producto bruto se preabsorbió en sílice (utilizando 20 mL de DCM, 50 g de sílice (60-120 mallas), se cargó en la columna Orochem de 120 g preempaquetada y se eluyó al 25%-40% de acetato de etilo en éter PET durante 45 minutos con caudal 40 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (14,1 g, 47,7 mmol, 89% de rendimiento) como goma marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{18}BNO_4$) $(M+1)^+$, 264,14; hallado, 264,1

Preparación de ácido:

Paso 2: Síntesis de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano:



Una solución de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina (2,5 g, 10,57 mmol) en 2N HCl (26,4 mL, 52,9 mmol), se calentó a 50 °C durante 30 min, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó nitrito de sodio (0,802 g, 11,63 mmol) en agua (20 mL) gota a gota. La mezcla

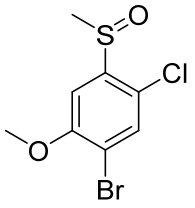
de reacción resultante se agitó durante 40 min a 0 °, entonces se agregó tiometóxido de sodio (1,482 g, 21,14 mmol) en agua (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 18 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. de NaOH al 10% (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica separada se secó en Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color amarillo claro.

El producto bruto se preabsorbió en sílice (utilizando 10 mL de DCM, 10 g de sílice (60-120 mallas), se cargó en la columna Orochem de 120 g preempaquetada y se eluyó al 0%-30 % de acetato de etilo en éter PET durante 45 minutos con caudal 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano (2,1 g, 6,99 mmol, 66,1% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS calculado para ($C_8H_8BrClOS$) $(M)^{+,}$ 267,91; hallado; (m/z), no ionizado;

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,67 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

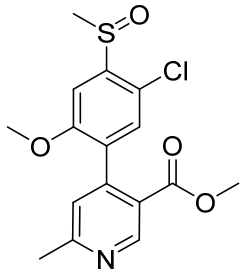
Paso 3: Síntesis de 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno:



A una solución agitada de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano (2,1 g, 7,85 mmol) en diclorometano (30 mL) se le añadió *m*CPBA (1,490 g, 8,63 mmol) en porciones a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las mezclas de reacción se diluyeron con solución Na2CO3 acuosa al 10% (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 300 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo claro. El producto bruto se preabsorbió en sílice utilizando 15 mL de DCM, 9 g de sílice (60-120 mallas), se cargó en columna de orochem de 50 g preempaquetado y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter PET durante 60 minutos con un caudal de 15 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno (1,5 g, 5,27 mmol, 67,2% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_8BrClO_2S$) $(M+1)^+$, 282,92; hallado, 283,0.

Paso 4: Síntesis de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo:



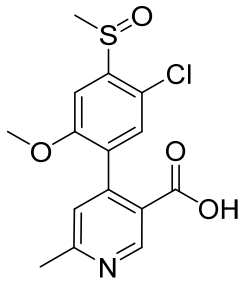
A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno (500 mg, 1,763 mmol) en tolueno (30 mL) se agregaron 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (1392 mg, 5,29 mmol) y carbonato de potasio (731 mg, 5,29 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió PdCl2(dppf) (258 mg, 0,353 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas.

Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, luego la mezcla de reacción se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 × 2 mL), se lavó con agua con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un semisólido marrón.

El producto bruto se mezcló con otro lote de (500 mg) y se combinaron 2 lotes preabsorbidos en sílice (usando 20 mL de DCM, 10 g de sílice (60-120 mallas), cargados en la columna de 50 g preempaquetada de orochem y eluida al 2%-10% de metanol en DCM durante 60 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (1,3 g, 2,83 mmol) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 354,06; hallado, 354,0

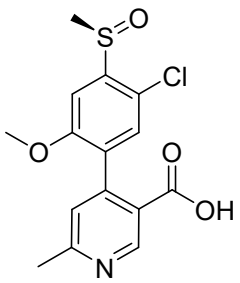
Paso 5: Síntesis de ácido *rac*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico:



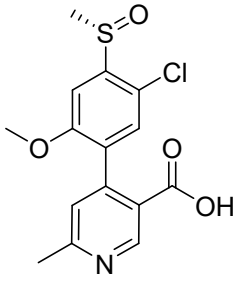
A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (900 mg, 2,54 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,5 mL), metanol (1 mL) y agua (0,5 mL) se añadió hidróxido de litio (747 mg, 17,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con EtOAc (25 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N hasta pH-6 y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3 × 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido *rac*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (750 mg, 2,185 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido gris.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 340,04; hallado, 340,0.

Paso 6: Separación del ácido (R)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico y (S)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico



Isomer-1



Isomer-2

El ácido *rac*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (650 mg) se purificó mediante Chiral SFC utilizando el siguiente método:

Columna: Chiralpak IG (250 × 30)mm, 5 µm, Fase móvil : CO2: MeOH (70:30)%, Flujo total: 100 g/min, Presión trasera: 100 bar, Longitud de onda: 220 nm; Tiempo del ciclo: 5,5 min, 650 mg de la muestra se disolvió en 8,0 mL de MeOH/THF y se inyectó 700 µL/inyección;

Después de la purificación de SFC, se recopilaron las dos fracciones adecuadas.

La fracción 1 se concentró a presión reducida para proporcionar ácido-Isómero-1 (R)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (270 mg, 0,763 mmol, 39,9% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Pureza de SFC quiral: 100%; Rt = 2,4 minutos;

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 340,04; hallado, 340,0.

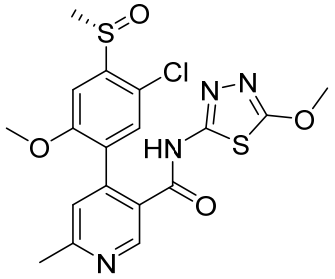
La fracción 2 se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (290 mg, 0,819 mmol, 42,8% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Pureza de SFC quiral: 99,74%; Rt = 3,29 minutos;

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 340,04; hallado, 340,0.

No se determinó la estereoquímica absoluta.

Acoplamiento ácido-amina:

Paso 6: Síntesis de *(S)*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



A una solución agitada de ácido (S)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico-Isómero-2 (80 mg, 0,235 mmol), en Acetonitrilo (3 mL) y N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se les agregó 1-metil-1H-imidazol (77 mg, 0,942 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (99 mg, 0,353 mmol), y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (37,1 mg, 0,283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se evaporaron todos los volátiles. Luego se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un sólido marrón.

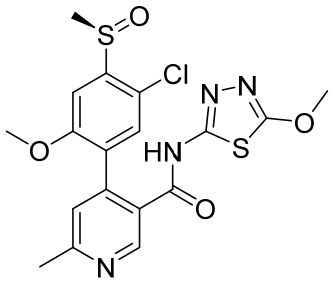
El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes

condiciones: (Atlantis C18 (19 × 250 mm)5 MICRON; Fase móvil A: 10 mM de ABC en agua Milli Q 70%, Fase móvil B: Acetonitrilo 30%); Flujo: 12,00 mL/min; volumen de inyección: 200,00 µL; Cantidad de inyecciones: 14; Diluyente : THF/ACN; tiempo de ejecución: 19 minutos; para proporcionar *(S)*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (40 mg, 0,087 mmol, 37,1% de rendimiento) como un sólido blancuzco. No se determinó la estereoquímica absoluta.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 453,05; hallado, 453,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Paso 6: Síntesis de *(R)*-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



A una solución agitada de ácido (R)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (80 mg, 0,235 mmol), en acetonitrilo (5 mL) y N,N-Dimetilformamida (1 mL) se añadieron 1-metil-1H-imidazol (77 mg, 0,942 mmol), cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidiniohexafluorofosfato (99 mg, 0,353 mmol), y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (37,1 mg, 0,283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se evaporaron todos los volátiles. Luego se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un sólido naranja.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (X-select (19*250 mm) 5 MICRON; Fase móvil A: 0,1% FA en agua MQ 80%, Fase Móvil B: Acetonitrilo 20%); Flujo: 12,00 mL/min; volumen de inyección: 200 µL; Cantidad de inyecciones: 16; Diluyente : THF/ACN; tiempo de ejecución: 18 minutos; el producto puro

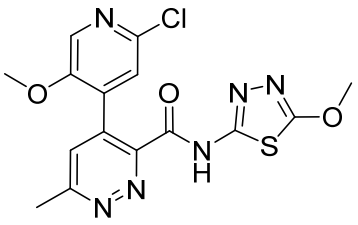
se liofilizó para producir (R)-4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (32 mg, 0,07 mmol, 29,6% de rendimiento) como sólido amarillo claro. No se determinó la estereoquímica absoluta.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 453,05; hallado, 453,0.

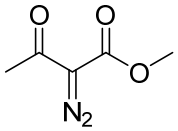
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 294

4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridazina-3-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo:



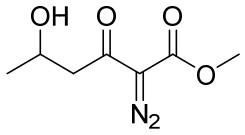
A una solución agitada de 3-oxobutanoato de metilo (5 g, 43,1 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron sucesivamente trietilamina (7,80 mL, 56,0 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonilazida (10,34 g, 43,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de MTBE/hexano (1:1) y luego se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida para dar un residuo crudo como goma amarilla.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (50 g) y se eluyó al 10%-20% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 30 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo (5,1 g, 35,9 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_5H_6N_2O_3$) $(M+1)^+$, 143,05; hallado, ionización pobre.

1H-NMR (400 MHz, DMSOd^6): δ 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)

Paso 2: Síntesis de 2-diazo-5-hidroxi-3-oxohexanoato de metilo:

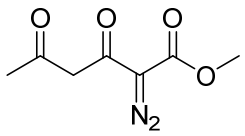


A una solución agitada de 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo (6 g, 42,2 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadieron sucesivamente tetracloruro de titanio (TiCl4) (5,12 mL, 46,4 mmol) y trietilamina (6,47 mL, 46,4 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, se añadió una solución de acetaldehído (2,384 mL, 42,2 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo DCM (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo como un líquido amarillo.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (100 g) y se eluyó al 20%-40% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 40 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2-diazo-5-hidroxi-3-oxohexanoato de metilo (6,1 g, 32,5 mmol, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_{10}N_2O_4$) $(M+1)^+$, 187,07; hallado, 187,0

Paso 3: Síntesis de 2-diazo-3,5-dioxohexanoato de metilo:



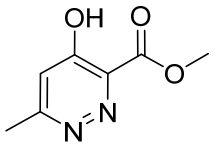
A una solución agitada de 2-diazo-5-hidroxi-3-oxohexanoato de metilo (5 g, 26,9 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) (20,05 g, 32,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida para dar un residuo crudo como goma

amarilla.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (50 g) y se eluyó al 10%-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 40 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2-diazo-3,5-dioxohexanoato de metilo (5,1 g, 14,49 mmol, 53,9% de rendimiento; pureza por LCMS: 52,31%) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_8N_2O_4$) $(M+1)^+$, 185,06; hallado, 185,0

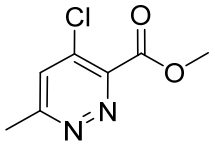
Paso 4: Síntesis de 4-hidroxi-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo:



A una solución agitada de 2-diazo-3,5-dioxohexanoato de metilo (5,10 g, 14,49 mmol) en t-butilmetil éter (50 mL) se añadió tri-n-butilfosfina (3,57 mL, 14,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completada la reacción, el precipitado resultante se recogió y se secó a presión reducida para proporcionar el producto 4-hidroxi-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 12,64 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_8N_2O_3$) $(M+1)^+$, 169,06; hallado, 169,0

Paso 5: Síntesis de 4-cloro-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo:



Se agitó a 100 °C durante 1 hora una solución de 4-hidroxi-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 13,08 mmol) en POCl3 (20 mL, 215 mmol). Después de completar la reacción,

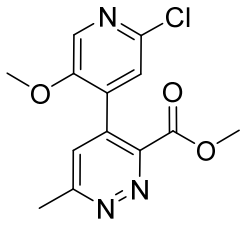
La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de POCl3 se eliminó por destilación a presión reducida para producir un residuo bruto. El residuo se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 ×

100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo como una goma amarilla.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en Orochem 40 g y se eluyó al 20%-50% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 30 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 4-cloro-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 7,99 mmol, 61,1% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_7ClN_2O_2$) $(M+1)^+$, 187,03; hallado, 187,0

Paso 6: Síntesis de 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo:

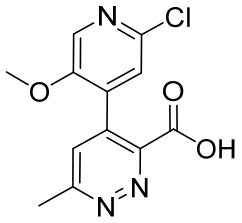


A una solución agitada de 4-cloro-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 8,04 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (2,260 g, 12,06 mmol) y carbonato de potasio (3,33 g, 24,12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después de la desgasificación, se añadió PdCl2(dppf) (0,588 g, 0,804 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se mezcló a 80 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron a través de una capa de celite y se lavaron con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como una goma de color marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (25 g) y se eluyó al 50%-60% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 30 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,37 mmol, 54,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{12}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 294,06; hallado, 294,0

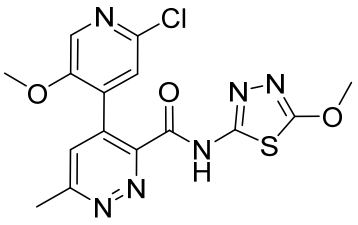
Paso 7: Síntesis del ácido 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxílico:



A una solución agitada de 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,43 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,929 g, 22,13 mmol) y agua (5 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró en presión reducida para obtener el residuo en bruto. El residuo resultante se diluyó con agua (5 mL), la capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N hasta pH-6 y los sólidos precipitados se filtraron y secaron a presión reducida para producir el producto ácido 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxílico (700 mg, 2,478 mmol, 56,0% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_{10}ClN_3O_3$) (M+1)+, 280,05; hallado, 280,0

Paso 8: Síntesis de 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridazina-3-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina-3-carboxílico (150 mg, 0,536 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se le añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (166 mg, 0,590 mmol), 1-metilimidazol (0,128 mL, 1,609 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (0,8 mL) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (70,3 mg, 0,536 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se diluyó con

agua (15 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 mL × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el producto como una goma amarilla.

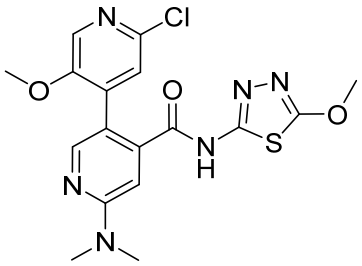
El producto bruto se absorbió previamente sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (12 g) y se eluyó con MeOH al 2%-3% en DCM durante 60 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para dar el producto. El producto se disolvió en etanol al 20% en acetonitrilo (3 mL), se concentró a presión reducida para dar el producto 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridazina-3-carboxamida (90 mg, 0,227 mmol, 42,4% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 393,05; hallado, 393,0.

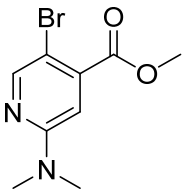
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 311

2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2-(dimetilamino)isonicotinato de metilo:



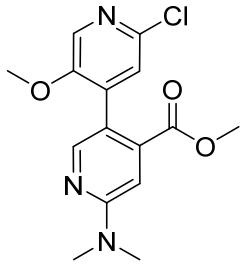
A una suspensión agitada de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo (2,5 g, 10,82 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se le añadió secuencialmente agua (12,50 mL), seguido de formaldehído (24,97 mL, 335 mmol) y ácido acético (6,00 mL, 105 mmol) a 0 ºC. La mezcla

de reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Y luego agregó cianoborohidruro de sodio (2,040 g, 32,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completado, se evaporó el disolvente y se trató el residuo con solución acuosa sat. solución de bicarbonato de sodio (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto como una goma amarilla.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (110 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 40 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-(dimetilamino)isonicotinato de metilo (1,02 g, 3,93 mmol, 36,3% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_9H_{11}BrN_2O_2$) $(M+1)^+$, 259,01; hallado, 259,0

Paso 2: Síntesis de 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:



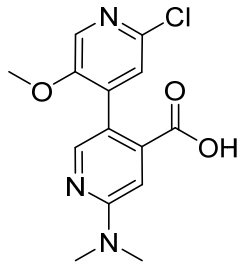
A una solución agitada de metilo 5-bromo-2-(dimetilamino)isonicotinato de metilo (860 mg, 3,32 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadieron ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (933 mg, 4,98 mmol) y carbonato de potasio (1376 mg, 9,96 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. PdCl2(dppf) (486 mg, 0,664 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se mezcló a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos inorgánicos se filtraron mediante la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se diluyó con agua (80 mL) y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto

bruto como una goma parda.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (50 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 50 minutos con un caudal de 45 mL/min. El producto puro se eluyó con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (590 mg, 1,787 mmol, 53,8% de rendimiento) como sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{16}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 322,10; hallado, 322,0

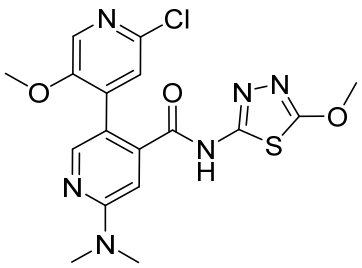
Paso 3: Síntesis del ácido 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico:



A una solución agitada de 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (590 mg, 1,834 mmol) en metanol (4 mL) y tetrahidrofurano (4 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (115 mg, 2,75 mmol) en agua (0,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), la fase acuosa se lavó con EtOAc (25 mL). La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido cítrico saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo (4 × 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (356 mg, 1,150 mmol, 62,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{14}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 308,08; hallado, 308,0

Paso 4: Síntesis de 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (80 mg, 0,260 mmol), en acetonitrilo (0,5 mL) y N,N-dimetilformamida (0,10 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0,062 mL, 0,780 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (146 mg, 0,520 mmol), y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (34,1 mg, 0,260 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Después de combinada, la capa orgánica se lavó con agua (15 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto como goma amarilla.

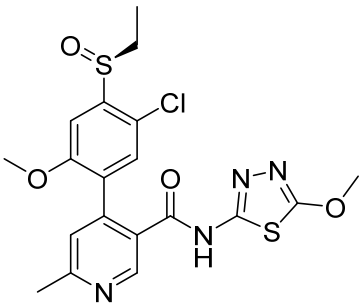
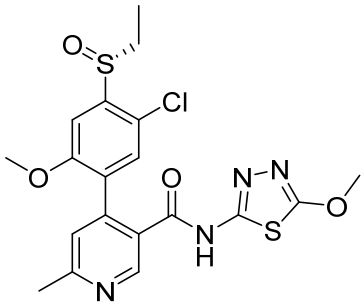
El producto en bruto se purificó mediante GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 80 g de Grace; Fase móvil A: 0,1% FA en agua, fase móvil B: acetonitrilo) 0%-100% de B en A durante 0-50 min. El producto puro se eluyó al 60% de B en A. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar un producto sólido. La congelación sólida resultante se secó para producir 2′-cloro-6-(dimetilamino)-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida (86 mg, 0,204 mmol, 78% de rendimiento). La estructura se confirmó con cristalografía de rayos X.

MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 421,09; hallado, 420,8.

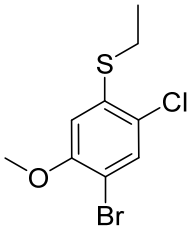
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (s, 6H).

Ejemplos 312 y 313

(S)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y (R)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:

Paso 1: Síntesis de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(etil)sulfano:



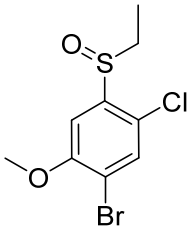
Una solución de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina (2,0 g, 8,46 mmol) en 2N HCl (28,2 mL, 42,3 mmol), se calentó a 50 °C durante 30 min, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó nitrito de sodio (0,642 g, 9,30 mmol) en agua (20 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 40 min a 0 °C, luego se añadió etanrtiolato de sodio (1,423 g, 16,91 mmol) en agua (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción. Las mezclas de reacción se diluyeron con una solución de NaOH acuosa al 10% (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica separada se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo.

El producto bruto se preabsorbió en sílice (utilizando 10 mL de DCM, 10 g de sílice (60-120 mallas), se cargó en la columna Orochem de 120 g preempaquetada y se eluyó al 0%-40% de acetato de etilo en éter PET con caudal 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(etil)sulfano (1,49 g, 3,03 mmol, 35,8% de rendimiento; 57,6% de pureza por GCMS) como un sólido amarillo.

LCMS calculado para ($C_9H_{10}BrClOS$) $(M)^{+\cdot}$ 279,9; hallado; (m/z), no ionizado;

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,68 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 1-bromo-5-cloro-4-(metilsulfonil)-2-metoxibenceno:

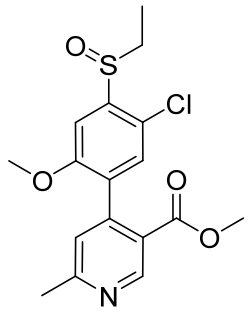


A una solución agitada de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(etil)sulfano (3,0 g, 10,65 mmol) en Diclorometano (30 mL) se le añadió *m*CPBA (2,02 g, 11,72 mmol) en porciones a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Las mezclas de reacción se diluyeron con solución de bicarbonato de sodio acuoso al 10% (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un líquido marrón.

El producto bruto preabsorbido se cargó en la columna Orochem de 100 g preempaquetada y se eluyó al 0%-40% de acetato de etilo en éter PET con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 1-bromo-5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxibenceno (1,3 g, 4,22 mmol, 39,2% de rendimiento) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_9H_{10}BrClO_2S$) $(M+1)^+$, 296,93; hallado, 296,8.

Paso 3: Síntesis de 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo:



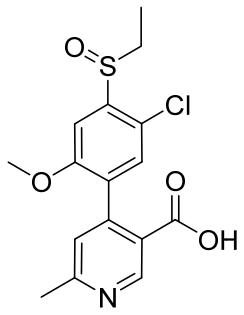
A una solución agitada 1-bromo-5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxibenceno (1,3 g, 4,37 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadieron 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (2,069 g, 7,86 mmol) y carbonato de potasio (1,81 g, 13,11 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Luego

se añadió PdCl2(dppf) (0,32 g, 0,437 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se diluyó con agua (50 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo como un líquido marrón.

El producto bruto preabsorbido se cargó en la columna preempaquetada orochem de 125 g y se eluyó al 5%-6% de metanol en DCM con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (1,2 g, 3,02 mmol, 69,1%) como una goma marrón.

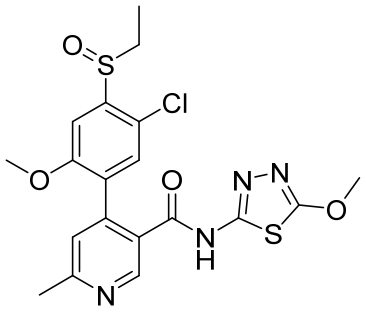
MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{18}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 368,08; hallado, 367,8.

Paso 4: Síntesis de ácido 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato (1,2 g, 3,26 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,684 g, 16,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (30 mL) y se lavó con EtOAc (25 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N hasta pH-6 y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (1,1 g, 3,10 mmol, 95% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 354,06; hallado, 354,0.

Paso 5: Síntesis de *rac*-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:

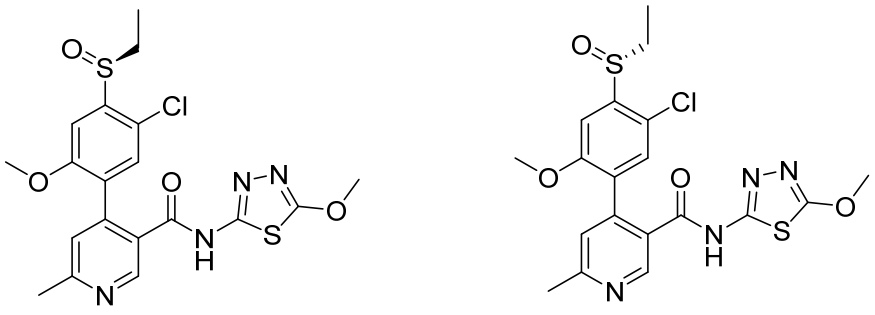


A un ácido 4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico agitado (0,6 g, 1,696 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,222 g, 1,696 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y N,N-dimetilformamida (DMF) (2,5 mL) se le agregaron 1-metilimidazol (0,418 g, 5,09 mmol), seguido de hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (0,952 g, 3,39 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto como un líquido marrón.

El producto bruto preabsorbido se cargó en la columna preempaquetada orochem de 25 g y se eluyó al 6%-8% de metanol en DCM con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir *rac*-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (0,45 g, 0,890 mmol, 52,5%) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para $(C_{19}H_{19}ClN_4O_4S_2)$ $(M+1)^+$, 467,06; hallado, 467,0.

Paso 5: Separación de (S)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida-Isómero-1 y (R)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida-Isómero-2:



rac-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-

metilnicotinamida (0,45 g) se purificó mediante Chiral SFC utilizando el siguiente método: (Columna: Lux A1 (250 × 30) mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase Móvil B: alcohol isopropílico; Gradiente: isocrático 35% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Contrapresión (bar): 100; Flujo total: 100 g/min; Longitud de la onda: 220 nm; RT1(min): 2,15; RT2(min): 2,92; Disolvente de muestra: ACN/MeOH-HPLC; Volumen de inyección: 0,3 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 6,5 min) para producir (S)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (90 mg, 0,192 mmol, 19,96% de rendimiento) como un sólido blanco con el primer pico en SFC quiral con un tiempo de retención más corto y (R)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (65 mg, 0,139 mmol, 14,44% de rendimiento) como un sólido blanco con el segundo pico en SFC quiral con un tiempo de retención más prolongado.

No se determinó la estereoquímica absoluta.

(S)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}ClN_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 467,06; hallado, 467,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*^{6}): δ 12,82 (brs, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

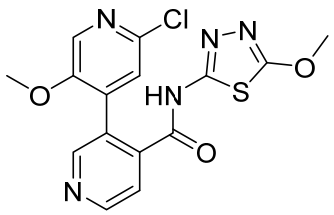
(R)-4-(5-cloro-4-(etilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}ClN_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 467,06; hallado, 467,0.

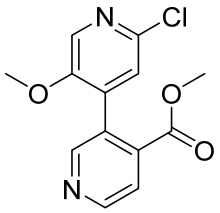
1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*^{6}) : δ 12,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

Ejemplo 259

2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida.



Paso 1: Síntesis de 2′-cloroetoxi-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:

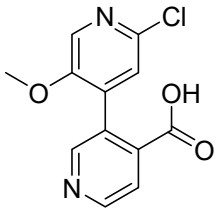


A una solución agitada de 3-bromoisonicotinato de metilo (1 g, 4,63 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (1,041 g, 5,55 mmol), carbonato de potasio (0,960 g, 6,94 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl2(dppf) (3,39 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través del lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (18 L). El filtrado se diluyó con agua (50 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto como una goma marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (25 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 25 mL/min. El producto puro se eluyó al 15%-25% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 2′-cloro-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (900 mg, 3,05 mmol, 65,8% de rendimiento) como sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 279,06; hallado, 279,0

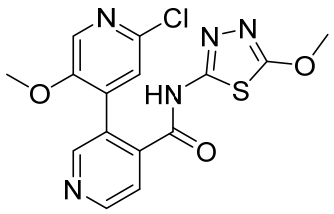
Paso 2: Síntesis del ácido 2′-cloro-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico:



A una solución agitada de 2′-cloro-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (900 mg, 3,23 mmol) en una mezcla se añadió tetrahidrofurano (10 mL), metanol (10 mL) y agua (1 mL) monohidruro de hidróxido de litio (155 mg, 6,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (1 mL) y se neutralizó con HCl 1(N) (8 mL). El precipitado formado se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con agua (2 mL), se secó al vacío para producir ácido 2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico (600 mg, 2,154 mmol, 66,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{12}H_9ClN_2O_3$) $(M+1)^+$, 265,04; hallado, 265,0.

Paso 3: Síntesis de 2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 2′-cloro-5′-metoxi-[3,4′-bipiridina]-4-carboxílico (150 mg, 0,567 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-dimetilformamida (0,6 mL) se añadieron hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (175 mg, 0,623 mmol), 1-metil-1H-imidazol (140 mg, 1,7 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (74,3 mg, 0,567 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 mL), el sólido precipitado se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con acetonitrilo y agua 1:1 (2 mL), se secó al vacío para dar el producto bruto como un sólido blanco.

El producto en bruto se purificó mediante GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 100 g de Grace; Fase móvil A: Ácido

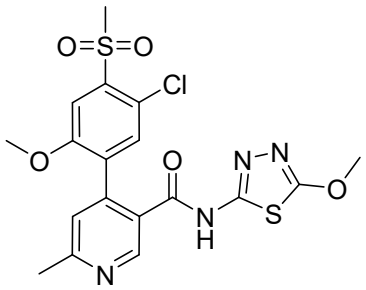
fórmico al 0,1% en agua, Fase móvil B: acetonitrilo) 0%-100% de B en A durante 40 minutos con un caudal de 18 mL/min. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para producir 2′-cloro-5′-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4′-bipiridina]-4-carboxamida (75 mg, 0,197 mmol, 34,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 378,05; hallado, 378,0.

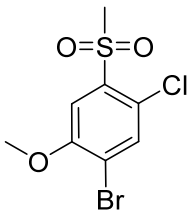
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,05 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

Ejemplo 272

4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



Paso 1: Síntesis de 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno:

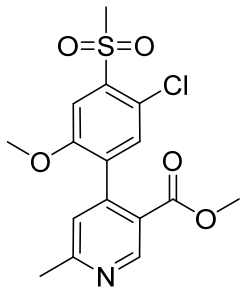


A una solución agitada de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(metil)sulfano (1,1 g, 4,11 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (*m*CPBA) (1,774 g, 10,28 mmol) en porciones a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las mezclas de reacción se diluyeron con solución acuosa de Na2CO3 al 10% (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL), se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (1,17 g, 3,91 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_8BrClO_3S$) $(M+1)^+$, 298,92; hallado, sin ionización.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo:

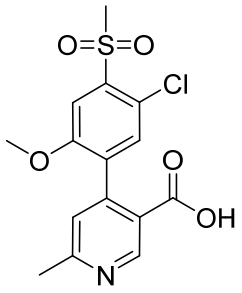


A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno (500 mg, 1,669 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadieron 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (527 mg, 2,003 mmol) y carbonato de potasio (692 mg, 5,01 mmol) a temperatura ambiente y desgasificado con nitrógeno durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió PdCl2(dppf) (122 mg, 0,167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se filtró través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (125 mL). Se lavó el filtrado con agua (100 mL) y solución de salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada 25 g y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 25 mL/min. El producto puro se eluyó al 44% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (240 mg, 0,6 mmol) como un aceite amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClNO_5S$) $(M+1)^+$, 370,05; hallado, 370,0.

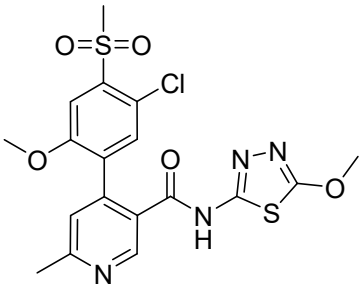
Paso 3: Síntesis de ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (240 mg, 0,649 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 mL), metanol (1,3 mL) y agua (1,3 mL) se añadió hidróxido de litio (46,6 mg, 1,947 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con diclorometano. (2 × 30 mL). La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido cítrico saturada hasta pH-6 y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotínico (126 mg, 0,346 mmol, 53,4% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClNO_5S$) $(M+1)^+$, 356,04; hallado, 356,0.

Paso 4: Síntesis de 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



A una solución agitada de ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-metilnicotínico (50 mg, 0,141 mmol), en acetonitrilo (2 mL) y N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se añadieron 1-metil-1H-imidazol (0,045 mL, 0,562 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (59,1 mg, 0,211 mmol), y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (18,43 mg, 0,141 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo

(2 × 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo.

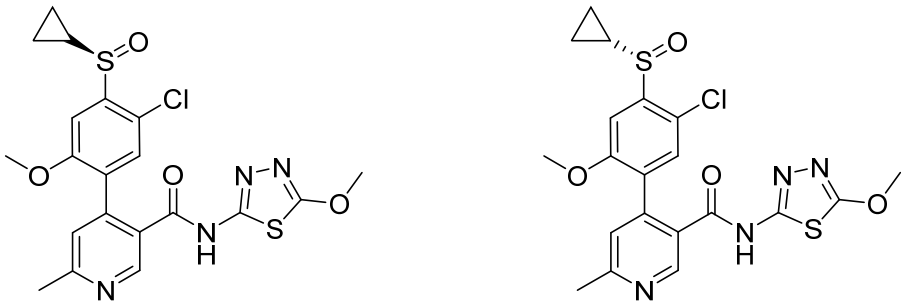
El producto crudo se preabsorbió en sílice, cargado en la columna preempaquetada orochem de 12 g y se eluyó al 0%-10 % de metanol en diclorometano con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 4-(5-cloro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (25 mg, 0,053 mmol, 37,8% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_5S_2$) $(M+1)^+$, 469,04; hallado, 469,1.

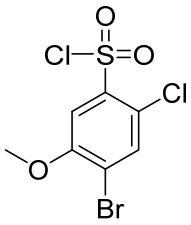
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplos 321 y 318

(R)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y (S)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



Paso 1: Síntesis de cloruro de 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenosulfonilo:



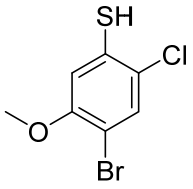
Cloruro de tionilo (6,17 mL, 85 mmol) se añadió a agua (30 mL) a -5 ºC seguido por cloruro de cobre (I) (0,042 g, 0,423 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. En un matraz separado, 4-bromo-2-cloro-5-

metoxianilina (2,0 g, 8,46 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió HCl (12 M) (1,409 mL, 16,91 mmol) gota a gota en 0 ºC, La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos seguido de la adición de nitrito de sodio (0,875 g, 12,69 mmol) en agua (15 mL) gota a gota 0 ºC y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después de 1 hora, se añadió sal de diazonio a la solución de cloruro de tionilo a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después de completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenosulfonilo (2,7 g) como una goma roja. El crudo se envió al siguiente paso sin purificación.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_5BrCl_2O_3S$) $(M+1)^+$, 318,86; hallado, sin ionización

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

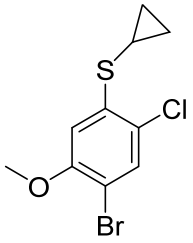
Paso 2: Síntesis de 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenotiol:



A una solución agitada de cloruro de 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenosulfonilo (2,70 g, 8,44 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió trifenilfosfina (6,64 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 60 °C y se añadió agua (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C por 30 minutos más. Después de completada, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 20% (25 mL). La mezcla resultante se lavó con tolueno (100 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N a pH 2 y se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenotiol (1,10 g, 3,28 mmol, 38,8% de rendimiento; pureza por LCMS: 75,5%) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_7H_6BrClOS$) $(M-1)^-$, 252,89; hallado, 252,8

Paso 3: Síntesis de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(ciclopropil)sulfano:

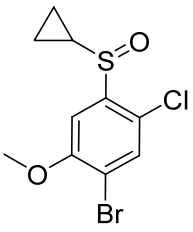


A una solución agitada de 4-bromo-2-cloro-5-metoxibencenotiol (1,1 g, 3,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL), se le añadió ácido ciclopropilborónico (0,422 g, 4,92 mmol), 2,2′-bipiridina (0,512 g, 3,28 mmol) y acetato de cobre (II) (0,595 g, 3,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto como una goma negra.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (50 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 30 minutos con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 10% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(ciclopropil)sulfano (1,6 g, 5,41 mmol, 165% de rendimiento) como sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{10}BrClOS$) $(M)^+$, 293,9; hallado, GCMS m/z 293,9

Paso 4: Síntesis de 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxibenceno:



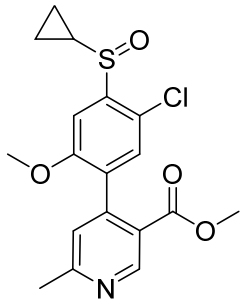
Una solución de (4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)(ciclopropil)sulfano (1,17 g, 3,98 mmol) en diclorometano (20 mL), se enfrió a 0 °C y luego se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (0,688 g, 3,98 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se revolvió durante 1 horas a temperatura ambiente. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico

anhidro y se concentró al vacío para dar el producto bruto como goma incolora.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (50 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 50 minutos con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxibenceno (1,2 g, 3,71 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{10}BrClO_2S$) $(M+1)^+$, 308,94; hallado, 309,0

Paso 5: Síntesis de 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo:

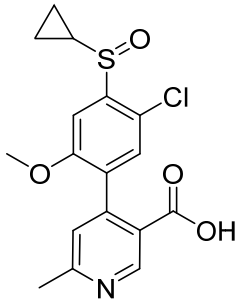


A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxibenceno (1,0 g, 3,23 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se añadió agua (4 mL) 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (1,530 g, 5,81 mmol), carbonato de potasio (1,339 g, 9,69 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl2(dppf) (0,236 g, 0,323 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto como una goma negra.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (50 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 50 minutos con un caudal de 30 mL/min. El producto puro se eluyó al 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir el producto 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (0,8 g, 2,027 mmol, 62,8% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 380,08; hallado, 380,0

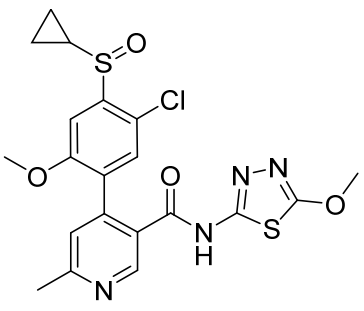
Paso 6: Síntesis de ácido 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotinato de metilo (0,8 g, 2,106 mmol) en una mezcla de metanol (15 mL) y agua (5 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,252 g, 10,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se neutralizó con HCl 1,5 (N). La capa acuosa se purificó mediante GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 50 g de Grace; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua, Fase móvil B: acetonitrilo) 0%-100% de B en A durante 30 minutos con un caudal de 20 mL/min, el producto puro se eluyó al 55% de B en A. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporó al vacío para producir ácido 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (0,7 g, 1,907 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClNO_4S$) $(M+1)^+$, 366,05; 366,0

Paso 7: Síntesis de 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:

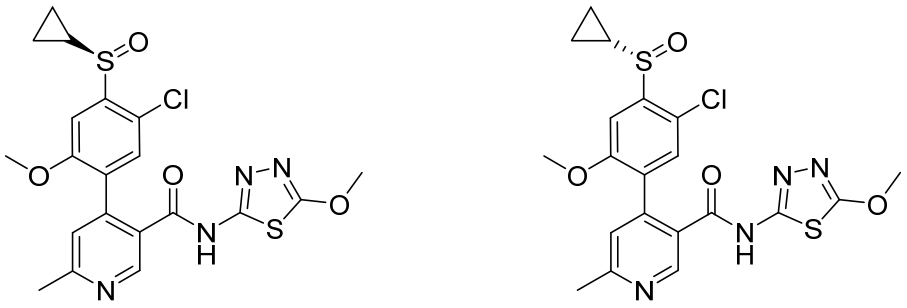


A una solución agitada de ácido 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-6-metilnicotínico (150 mg, 0,410 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL), se añadieron 1-metil-1H-imidazol (0,131 mL, 1,640 mmol), hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (173 mg, 0,615 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (64,5 mg, 0,492 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 mL) y se purificó por GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 50 g de Grace; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua, fase móvil B: acetonitrilo) 0-100% de B en A con un caudal de 25 mL/min, el producto puro se eluyó al 40 % de B en A. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío para producir 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (125 mg, 0,258 mmol, 62,9% de rendimiento) como sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClN_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 479,06; hallado, 479,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,08-0,95 (m, 3H), 0,80-0,72 (m, 1H).

Paso 8: Separación quiral de (R)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y (S)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:



Se separó 4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (160 mg) por preparación SFC quiral con las siguientes condiciones: (Columna: Lux Amilosa-1 (250*30)mm, 5 µm, Fase móvil A: CO_2, Fase Móvil B: Metanol; Gradiente: isocrático 40% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Presión trasera (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 2,16; RT2(min): 3,52; (Disolvente de muestra: 3 mL de MeOH-HPLC; Volumen de inyección: 0,4 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 9 min) para producir (R)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-

metilnicotinamida (70 mg, 0,146 mmol, 43,7% de rendimiento) como un sólido blancuzco con el primer pico en SFC quiral con un tiempo de retención más corto y (S)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (65 mg, 0,134 mmol, 40,1% de rendimiento) como un sólido blanquecino con el segundo pico en SFC quiral con un tiempo de retención más largo.

No se determinó la estereoquímica absoluta.

(R)-4-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfinil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClN_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 479,06; hallado, 478,8.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,08-0,95 (m, 3H), 0,80-0,72 (m, 1H).

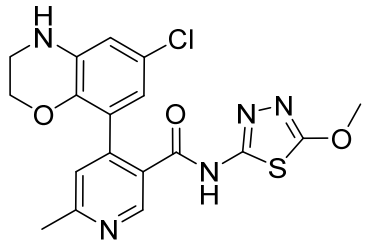
(S)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClN_4O_4S_2$) $(M-1)^-$, 477,04; hallado, 477,0

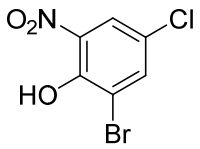
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,08-0,94 (m, 3H), 0,80-0,71 (m, 1H).

Ejemplo 320

4-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.



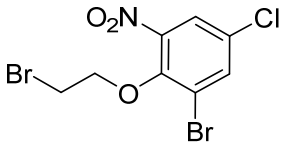
Paso 1: Síntesis de 2-bromo-4-cloro-6-nitrofenol:



Una solución de 4-cloro-2-nitrofenol (10 g, 57,6 mmol) en ácido acético (80 mL) se enfrió a 5-10 °C y se añadió gota a gota bromo (3,56 mL, 69,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 10 °C y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (220 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-bromo-4-cloro-6-nitrofenol (14 g, 49,1 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_6H_3BrClNO_3$) $(M-1)^-$, 249,89; hallado, 249,8

Paso 2: Síntesis de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloro-3-nitrobenceno:

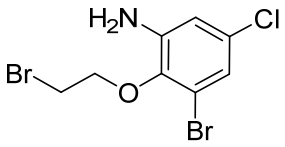


A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-6-nitrofenol (14 g, 49,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se agregó carbonato de potasio en porciones (20,35 g, 147 mmol), seguido por 1,2-dibromoetano (21,15 mL, 245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (125 g) y se eluyó al 0%-10% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 4%-6 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloro-3-nitrobenceno (14,2 g, 36,7 mmol, 74,8% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_6Br_2ClNO_3$) $(M+1)^+$, 329,6; hallado, 329,8

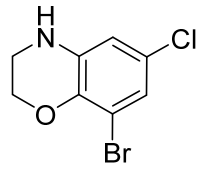
Paso 3: Síntesis de 3-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloroanilina:



A una solución agitada de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloro-3-nitrobenceno (14 g, 39,0 mmol) en ácido acético (100 mL) se le añadió hierro (8,70 g, 156 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se diluyó con agua (200 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloroanilina (12,1 g, 29,7 mmol, 76% de rendimiento; LCMS pureza: 80,8%) como líquido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_8Br_2ClNO$) $(M)^+$, 329,42; hallado, 329,8

Paso 4: Síntesis de 8-bromo-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina:



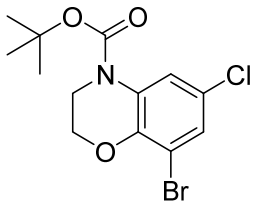
A una mezcla de 3-bromo-2-(2-bromoetoxi)-5-cloroanilina (12 g, 29,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 mL) se le añadió carbonato de potasio (18,31 g, 132 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (125 g) y se eluyó al 0%-10% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 15%-18% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 8-bromo-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (7,1 g, 28,3 mmol, 96% de

rendimiento) como goma marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_8H_7BrClNO$) $(M+2)^+$, 250,52; hallado, 250,0

Paso 5: Síntesis de 8-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo:



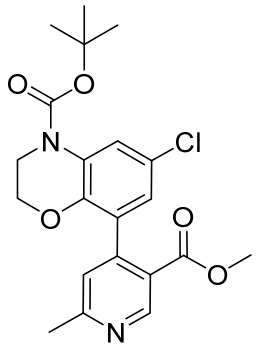
A una solución agitada de 8-bromo-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (3 g, 12,07 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) se le añadieron DMAP (0,737 g, 6,04 mmol) y Boc-anhídrido (3,36 mL, 14,49 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (125 g) y se eluyó al 0%-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 8%-10% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 8-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 8,87 mmol, 73,5% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{15}BrClNO_3$) $(M-100)^-$, 248; hallado, 247,8

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,90 (brs, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 4,4 Hz 2H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz 2H), 1,50 (s, 9H).

Paso 6: Síntesis de 6-cloro-8-(5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo:

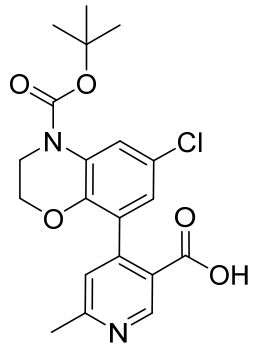


A una solución agitada de 8-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 4,30 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (0,5 mL), se añadieron 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (1,698 g, 6,45 mmol), carbonato de potasio (1,784 g, 12,91 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió PdCl2(dppf) (0,315 g, 0,430 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través del lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (50 L). El filtrado se diluyó con agua (50 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (125 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 42% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 6-cloro-8-(5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 3,99 mmol, 93% de rendimiento) como goma amarilla.

MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{23}ClN_2O_5$) $(M+1)^+$, 419,14; hallado, 419,0

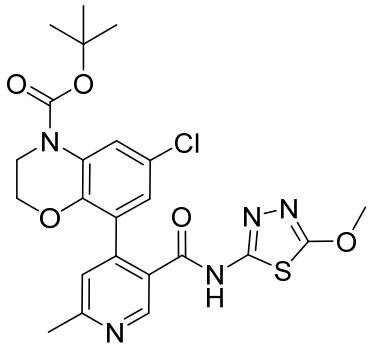
Paso 7: Síntesis de ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 6-cloro-8-(5-(metoxicarbonil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 4,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y agua (6,67 mL), se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,852 g, 20,29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó con HCl 1,5 (N) (15 mL) y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-6-metilnicotínico (1,2 g, 2,87 mmol, 70,7% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{21}ClN_2O_5$) $(M+1)^+$, 405,12; hallado, 405,0.

Paso 8: Síntesis de 6-cloro-8-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo:



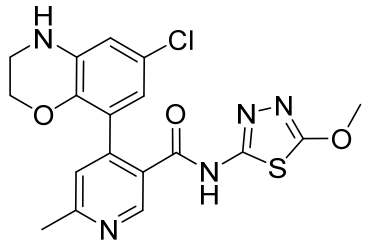
A una solución agitada de ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-6-metilnicotínico (300 mg, 0,741 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y N,N-dimetilformamida (0,75 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (97 mg, 0,741 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0,177 mL, 2,223 mmol) y hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (312 mg, 1,112 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (25 g) y se eluyó al 0%-10% de metanol en diclorometano con un caudal de 30 mL/min. El producto puro se eluyó al 6-8% de metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir 6-cloro-8-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-4H- benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,202 mmol, 27,3% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 518,13; hallado, 518,0.

Paso 9: 4-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:



A una solución agitada de 6-cloro-8-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)-2,3 -dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,212 mmol) en diclorometano (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,082 mL, 1,062 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 minutos. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido marrón.

El producto crudo fue purificado por Isolera biotage (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: 30 g Grace C18 Redisep Oro; Fase Móvil A: agua, Fase Móvil B:

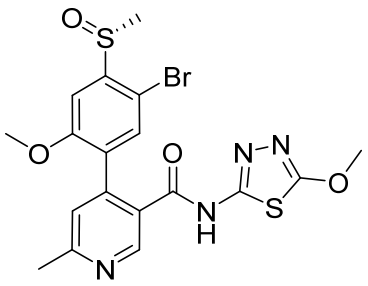
acetonitrilo; método neutro) 0%-100% de B en A durante 30 minutos con un caudal de 25 mL/min. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para producir 4-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (51 mg, 0,118 mmol, 55,6% de rendimiento) como sólido blanco.

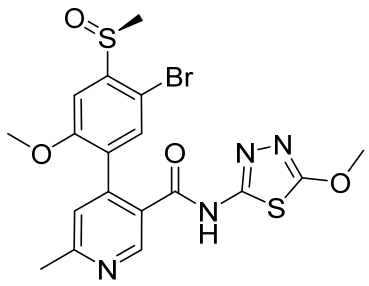
MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 418,08; hallado, 418,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz 1H), 6,19 (brs, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,76 (brs, 2H), 3,14 (t, J = 4,00 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).

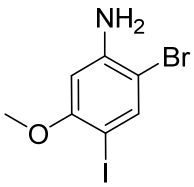
Ejemplos 319 y 322

(R)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y (S)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida.





Paso 1: Síntesis de 2-bromo-4-yodo-5-metoxianilina:



A una mezcla de 2-bromo-5-metoxianilina (2,5 g, 12,37 mmol) y carbonato de calcio (1,610 g, 16,09 mmol) en diclorometano (50 mL) y metanol (25 mL) se le añadió dicloroyodato(I) de tetrametilamonio (I) (3,70 g, 13,61 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completada, la mezcla de reacción se mezcló con otro lote (0,5 g) y se diluyó con diclorometano (500 mL) y se lavó con agua (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener

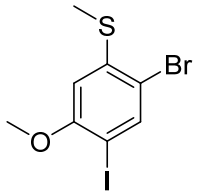
el producto crudo como un sólido negro.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (120 g) y se eluyó al 0%-10% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 50 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 2-bromo-4-yodo-5-metoxianilina (4 g, 11,71 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para (C_7H_7BrINO) $(M+2)^+$, 329,89; hallado, 329,8

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,56 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,51 (brs, 2H), 3,72 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de (2-bromo-4-yodo-5-metoxifenil)(metil)sulfano:

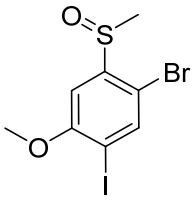


A una solución agitada de 2-bromo-4-yodo-5-metoxianilina (4 g, 12,20 mmol) en HCl 2N cloruro de hidrógeno (48,8 mL, 98 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió nitrito de sodio (0,926 g, 13,42 mmol) en agua (40 mL) gota a gota y se agitó durante 40 minutos a 0 °C, luego tiometóxido de sodio (1,710 g, 24,39 mmol) en agua (40 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (200 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el producto bruto como un aceite de color marrón oscuro.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (120 g) y se eluyó al 0%-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 50 mL/min. El producto puro se eluyó al 15%-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir producto (2-bromo-4-yodo-5-metoxifenil)(metil)sulfano (3 g, 7,37 mmol, 60,4% de rendimiento) como sólido marrón.

MS (ESI) calculada para (C_8H_8BrIOS) $(M)^+$, 357,85; hallado, GCMS m/z 357,8

Paso 3: Síntesis de 1-bromo-5-yodo-4-metoxi-2-(metilsulfinil)benceno:

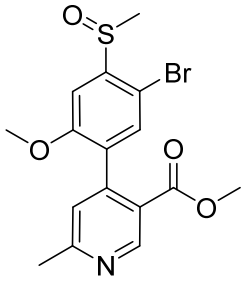


Una solución de (2-bromo-4-yodo-5-metoxifenil)(metil)sulfano (3 g, 8,36 mmol) en diclorometano (30 mL), se enfrió a 0 °C y luego se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (1,442 g, 8,36 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se revolvió durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de completada, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el producto bruto como un sólido naranja.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (40 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 20 mL/min. El producto puro se eluyó al 45%-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir el producto 1-bromo-5-yodo-4-metoxi-2-(metilsulfinil)benceno (1,25 g, 3,12 mmol, 37,3% de rendimiento) como sólido naranja y se recuperó el material de partida (0,4 g)

MS (ESI) calculada para ($C_8H_8BrIO_2S$) $(M+1)^+$, 374,86; hallado, 374,8

Paso 4: Síntesis de 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo:



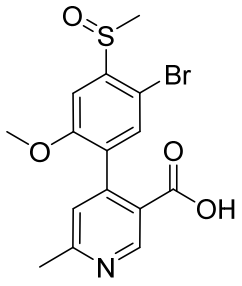
A una solución agitada de 1-bromo-5-yodo-4-metoxi-2-(metilsulfinil)benceno (600 mg, 1,498 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL), se añadió 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilnicotinato de metilo (621 mg, 2,246 mmol), carbonato de potasio (621 mg, 4,49 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante

10 minutos. Se añadió PdCl2(dppf) (219 mg, 0,300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través del lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (40 L). El filtrado se diluyó con agua (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto como un líquido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Orochem preempaquetada (50 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo con un caudal de 15 mL/min. El producto puro se eluyó al 75%-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a presión reducida para producir el producto 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (330 mg, 0,813 mmol, 54,3% de rendimiento) como sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}BrNO_4S$) $(M+1)^+$, 398,0; hallado, 397,8

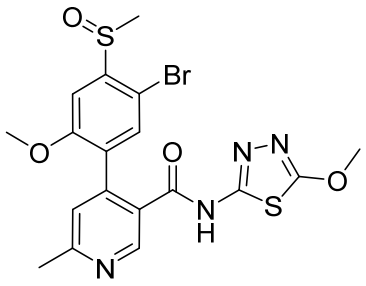
Paso 5: Síntesis de ácido 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico:



A una solución agitada de 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinato de metilo (330 mg, 0,829 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y agua (2 mL), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (174 mg, 4,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 × 15 mL). La capa acuosa se neutralizó con HCl 1,5 (N) (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir ácido 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (300 mg, 0,773 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido marrón.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}BrNO_4S$) $(M+1)^+$, 383,99; 383,8

Paso 6: Síntesis de 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:



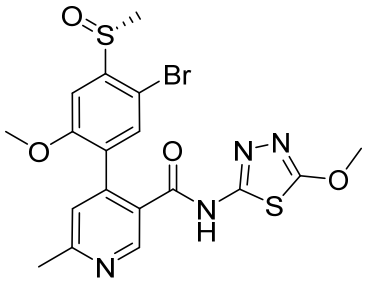
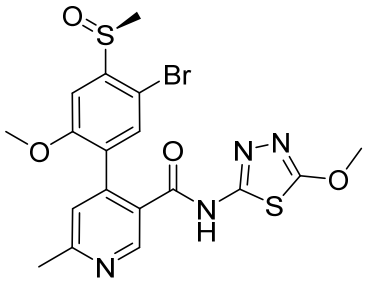
A una solución agitada de ácido 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotínico (70 mg, 0,180 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se añadieron 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (28,4 mg, 0,216 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0,043 mL, 0,541 mmol) y hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (76 mg, 0,271 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido marrón.

El producto en bruto se purificó mediante GRACE revelleris X2 (fase inversa) con las siguientes condiciones: (Columna: Cartucho C18 de 40 g de Grace; Fase móvil A: bicarbonato de amonio al 0,1% en agua, fase móvil B: acetonitrilo) 0%-100% de B en A durante 30 minutos con un caudal de 25 mL/min, el producto puro se eluyó al 40% de B en A. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporó al vacío para producir 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (70 mg, 0,134 mmol, 74,4% de rendimiento) como sólido blanco.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}BrN_4O_4S_2$) $(M+2)^+$, 499,0; valor hallado, 499,0

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Paso 7: Separación quiral de (*R*)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida y (*S*)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida:

la 4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (69 mg) se separó mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (Columna: YMC Celulosa SZ (250 × 30) mm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2, Fase Móvil B: Metanol; Gradiente: isocrático 40% B; Temperatura de la columna (℃): 35; Presión trasera (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 4,54; RT2(min): 5,52; (Disolvente de muestra: 2 mL de THF/MeOH-HPLC; volumen de inyección: 0,5 mL/inyección, Tiempo de ciclo: 7,5 minutos) para producir (*R*)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (30 mg; 0,059 mmol; 44,6% de rendimiento) en forma de sólido blanco con el primer pico en la SFC quiral con menor tiempo de retención y (*S*)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (22 mg; 0,043 mmol; 32,6% de rendimiento) en forma de sólido blanco con el segundo pico en la SFC quiral con mayor tiempo de retención.

No se determinó la estereoquímica absoluta.

(*R*)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}BrN_4O_4S_2$) $(M+2)^+$, 499,0; valor hallado, 499,0

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

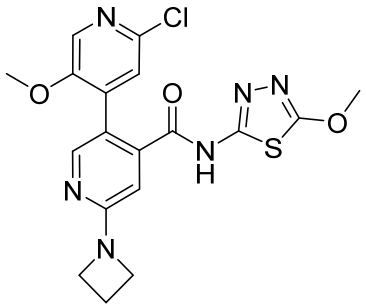
(S)-4-(5-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}BrN_4O_4S_2$) $(M+2)^+$, 499,0; valor hallado, 499,0

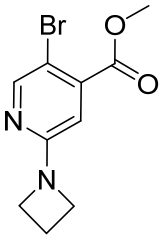
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 323

6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 2-(azetidin-1-il)-5-bromoisonicotinato de metilo:

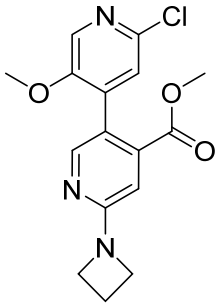


A una solución agitada de 5-bromo-2-cloroisonicotinato de metilo (1,5 g; 5,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se añadió de manera secuencial diisopropiletilamina (3,13 mL; 17,97 mmol), seguido de azetidina (0,444 mL; 6,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las materas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto como un sólido marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (40 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 60 minutos con un caudal de 25 mL/min. El producto puro se eluyó en acetato de etilo al 10-20% en éter Pet. Las fracciones adecuadas se recolectaron y concentraron a presión reducida para obtener 2-(azetidin-1-il)-5-bromoisonicotinato de metilo (700 mg; 2,350 mmol; 39,2% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_{11}BrN_2O_2$) $(M+1)^+$, 271,01; hallado, 271,0

Paso 2: Síntesis de 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo:

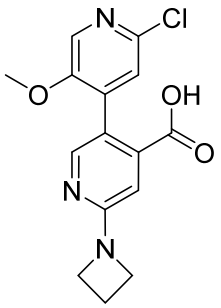


A una solución agitada de 2-(azetidin-1-il)-5-bromoisonicotinato de metilo (100 mg; 0,369 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadieron ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)borónico (83 mg; 0,443 mmol) y carbonato de potasio (102 mg; 0,738 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se agregó PdCl2(dppf) (27,0 mg; 0,037 mmol). La mezcla de reacción se mezcló a 80 °C durante 16 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos inorgánicos a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como una goma marrón.

El producto bruto se preabsorbió sobre sílice, se cargó en la columna Biotage preempaquetada (12 g) y se eluyó al 0%-100% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 50 minutos con un caudal de 25 mL/min. El producto puro se eluyó en acetato de etilo al 5-15% en éter Pet. Las fracciones adecuadas se recolectaron y concentraron a presión reducida para obtener 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (110 mg; 0,319 mmol; 86% de rendimiento) en forma de sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 334,10; hallado, 334,0

Paso 3: Síntesis del ácido 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico:

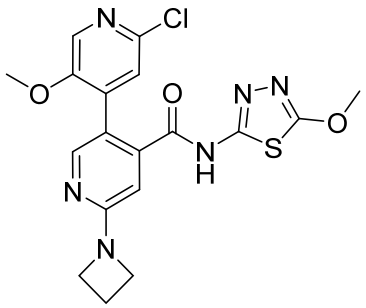


A una solución agitada de 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxilato de metilo (110 mg; 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), metanol (1 mL) y agua

(1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (55,3 mg; 1,318 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y la solución acuosa se lavó con acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico (45 mg; 0,134 mmol; 40,6% de rendimiento) en forma de sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}ClN_3O_3$) $(M+1)^+$, 320,08; hallado, 320,0

Paso 4: Síntesis de 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-4-carboxílico (45 mg; 0,141 mmol), en acetonitrilo (3 mL) y *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se agregaron 1-metil-1*H*-imidazol (46,2 mg; 0,563 mmol), 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (22,15 mg; 0,169 mmol) y cloro-*N,N,N′,N′*-tetrametilformamidiniohexafluorofosfato (59,2 mg; 0,211 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua fría y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto bruto como un sólido naranja.

El producto bruto se absorbió previamente en sílice, se cargó en la columna Biotage previamente rellena (10 g) y se eluyó en metanol al 0-10% en diclorometano durante 50 minutos a un caudal de 25 mL/min. Las fracciones adecuadas se recolectaron y concentraron a presión reducida para obtener 6-(azetidin-1-il)-2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida (20,22 mg; 0,046 mmol; 32,8% de rendimiento) en forma

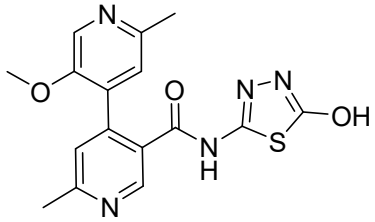
de sólido blancuzco.

MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 433,09; hallado, 433,0.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 7H), 3,57 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H).

Ejemplo 325

N-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida

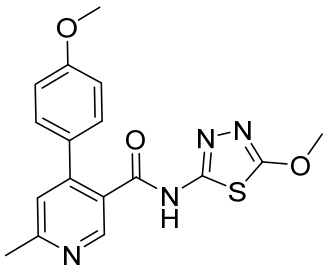


Se disolvió *N*-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (5 g; 10,35 mmol; ejemplo 8) en HCl 6 N (20,71 mL; 124 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo cual la LCMS (columna de C18 CSH Waters [30 mm x 2,1 mm; 1,7 micrones], TFA al 0,1% en CH_3CN/H_2O, 2 minutos) indicó que la reacción solo había progresado de manera parcial. Después de dos horas, la LCMS mostró la progresión posterior de la reacción, pero a una velocidad lenta, por lo que se añadieron 2 mL de HCl concentrado y la mezcla se agitó durante la noche, después de lo cual la reacción había progresado más, pero no estaba terminada. Se agregaron una parte más de HCl concentrado (20,71 mL, 248 mmol) y 12 g de cloruro de sodio, y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se completó la escisión del éter de bencilo. El subproducto de cloruro de bencilo, 5-cloro-2-(clorometil)piridina, que se formó durante la reacción se convirtió en el sitio en bencilamina, (5-cloropiridin-2-il)metanamina, porque este compuesto de bencilamina es más fácil de separar del producto que el cloruro de bencilo. A tal fin, se añadió amonio al 28-30% (35,0 mL; 518 mmol) y se agitó durante dos horas, después de lo cual la LCMS indicó que todo el cloruro de bencilo se había convertido en bencilamina. Se ajustó el pH entre 6 y 7, primero con HCl concentrado y, luego, con ácido cítrico, lo que causó que el producto se precipitara fuera de la solución. La suspensión se agitó de manera vigorosa y ocasionalmente se trató con ultrasonidos hasta lograr la rotura de todos los pedazos, de modo que la suspensión quedara como un polvo blanco fino en un líquido amarillo claro. El sólido se filtró, se secó con aire durante una hora y se sometió a un vacío alto durante la noche para dar *N*-(5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida (2,55

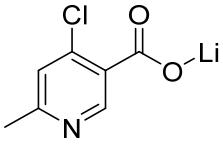
g; 7,06 mmol; 68% de rendimiento). MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 358,1; hallado, 358,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,4 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 377

N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-6-metilpiridina-3-carboxamida

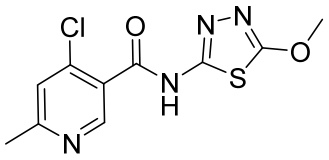


Paso 1: 4-cloro-6-metilnicotinato de litio



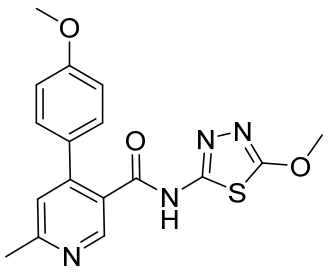
Se suspendió 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (10 g; 53,9 mmol) en agua (20 mL) y 1,4-dioxano (100,0 mL) con agitación rápida y se trató con hidróxido de litio (2,261 g; 53,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual la LCMS (columna de C18 CSH Waters [30 mm x 2,1 mm; 1,7 micrones], TFA al 0,1% en CH_3CN/H_2O, 2 minutos) indicó que la reacción solo estaba parcialmente completa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después de lo cual se completó la reacción. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo bruto se volvió a suspender en 200 mL de dioxano. Luego, se volvió a eliminar el disolvente mediante evaporación rotatoria para evaporar con azeótropo el agua restante. Este proceso se repitió dos veces más y, luego, el sólido naranja claro resultante se sometió a un vacío alto durante 48 horas para producir 4-cloro-6-metilnicotinato de litio (9,76 g; 53,9 mmol; 100% de rendimiento), que se utilizó en el paso siguiente como Producto Intermedio de reacción sintético. MS (ESI) calculada para ($C_7H_5ClLiNO_2$) (M+H-Li, forma ácida libre del intercambio ácido/base en LCMS)$^+$, 172; valor hallado 172,0. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Paso 2: 4-cloro-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida



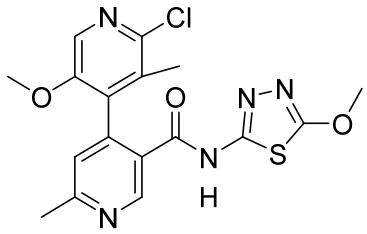
Se suspendió 4-cloro-6-metilnicotinato de litio (19,57 g; 110 mmol) en acetonitrilo (100 mL) y se trató con 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (17,35 g; 132 mmol), 1-metilimidazol (30,8 mL; 386 mmol) y *N*-(cloro(dimetilamino)metilen)-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato(V) (46,4 g; 165 mmol) (en ese orden) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la LCMS (columna de C18 CSH Waters [30 mm x 2,1 mm; 1,7 micrones], TFA al 0,1% en CH_3CN/H_2O, 2 minutos) indicó que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se vertió en una solución de KOH (40 g; 713 mmol) en 2 L de agua y se agitó de manera vigorosa durante cinco minutos para hidrolizar el subproducto de especie de uronio que se observó en la LCMS en un tiempo de retención levemente inferior al del producto deseado. A un pH alto (~14), la mezcla fue una solución homogénea. A continuación, se añadió de una vez una solución de ácido cítrico (128 g; 666 mmol) disuelta en 300 mL de agua, lo que provocó la precipitación del producto. Se calculó la cantidad de base a ácido en esta mezcla para producir un amortiguador de citrato de potasio/1-metilimidazolio con un pH de 4. Esta mezcla con un pH medido de 4 se agitó de manera vigorosa durante 20 minutos. El precipitado se filtró y lavó con agua (3 x 2 L), una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua (1 x 2 L), acetonitrilo (1 x 500 mL) y dietil éter (2 x 1 L). El sólido se secó con aire durante una hora y se sometió a un vacío alto durante la noche para producir 4-cloro-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (25,6 g; 89 mmol; 81% de rendimiento) en forma de sólido tostado pálido, que se utilizó en el paso siguiente como Producto Intermedio de reacción sintético. MS (ESI) calculada para ($C_{10}H_9ClN_4O_2S$) $(M+H)^+$, 285,0; valor hallado 285,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,2 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

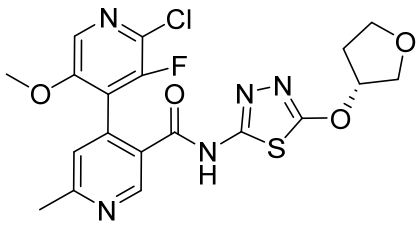
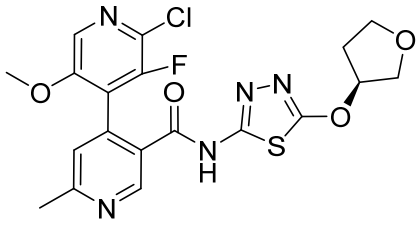
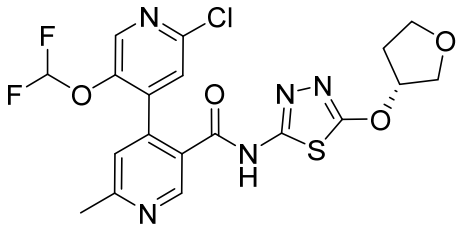
Paso 3: N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-6-metilnicotinamida

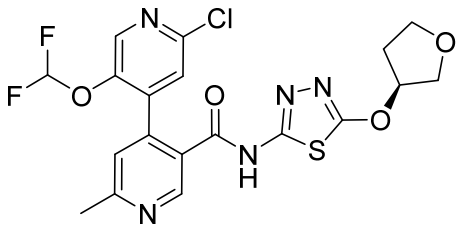
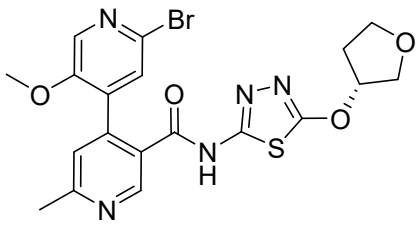


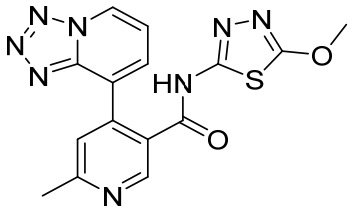
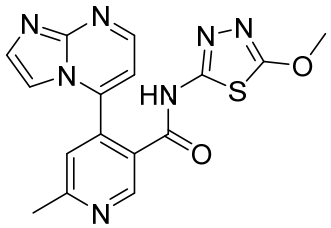
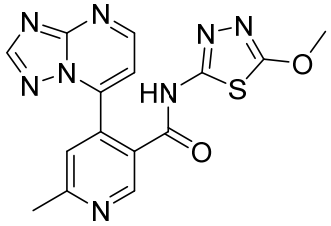
Se disolvió 4-cloro-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida (0,030 g; 0,105 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (2 mL) y se trató con ácido (4-metoxifenil)borónico (0,019 g; 0,126 mmol), carbonato de potasio, solución 2 M en agua desgasificada nitrogenada (0,158 mL; 0,316 mmol) y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-palladio(II)diclorida diclorometano (8,60 mg; 10,54 µmol) en una atmósfera de argón seco. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante la noche, después de lo cual la LCMS (columna de C18 CSH Waters [30 mm x 2,1 mm; 1,7 micrones], TFA al 0,1% en CH_3CN/H_2O, 2 minutos) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró con un disco de filtro de PTFE de 0,2 um y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna de C18 Xbridge (75 mm x 30 mm de diámetro interno, diámetro de relleno: 5 µm) a temperatura ambiente; disolvente A = bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a un pH de 10 con amonio; disolvente B = acetonitrilo. Elución en gradiente del 95%A/5%B a 0%A/100%B durante 12,5 minutos; caudal = 43 mL/min) para producir *N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-6-metilnicotinamida. MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_3S$) $(M+H)^+$, 357,1; valor hallado 357,1.

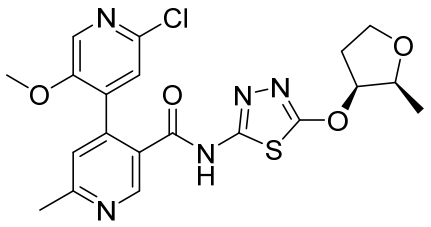
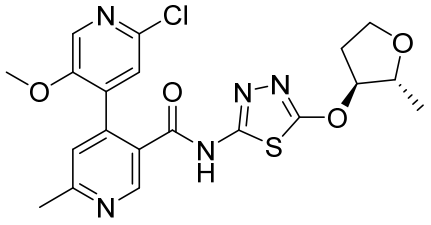
Siguiendo la química general descrita antes y aplicando el conocimiento en la técnica, se sintetizaron los ejemplos a continuación. A menos que se indique lo contrario, la estereoquímica de los compuestos enumerados antes no está determinada y se asigna de forma arbitraria.

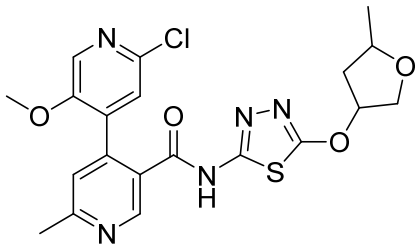
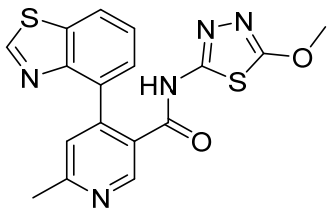
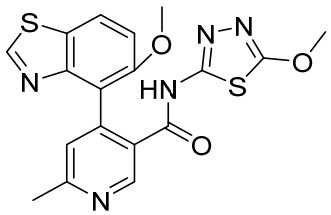
Ejemplo	Estructura/nombre	^{1}H NMR	LCMS
Ejemplo 79	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 406,1, hallado 406,1.

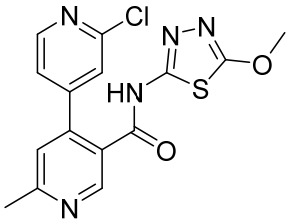
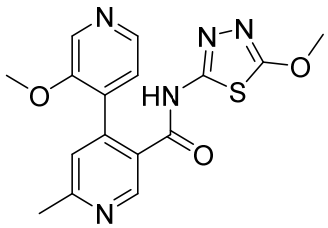
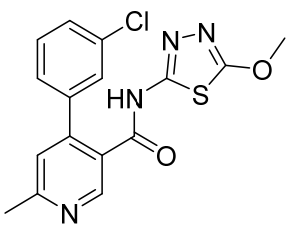
Ejemplo 80	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,54–5,47 (m, 1H), 3,93–3,81 (m, 3H), 3,81–3,74 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,34–2,21 (m, 1H), 2,11–2,01 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 466,1, valor hallado, 466,2
Ejemplo 81	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,49–5,47 (m, 1H), 3,95–3,75 (m, 3H), 3,76–3,72 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,31–2,21 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 466,1, hallado 466,2.
Ejemplo 82	 (*R*)-2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-*N*-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 13,08 (s, 1H), δ 9,08 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20–7,11 (m, 2H), 5,40–5,36 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 484,1, valor hallado: 484,2

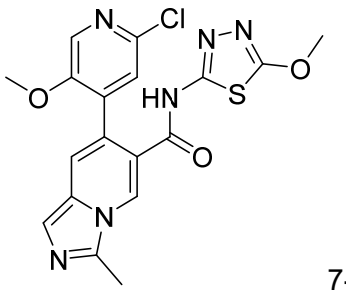
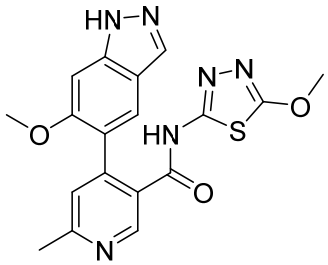
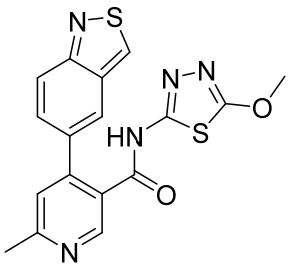
	carboxamida (estereoquímica determinada)	3,88–3,78 (m, 3H), 3,78–3,68 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,28–2,15 (m, 1H), 2,10–2,00 (m, 1H).	
Ejemplo 83	 (*S*)-2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-*N*-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32–6,98 (m, 1H), 5,40–5,36 (m, 1H), 3,95–3,80 (m, 3H), 3,79–3,75 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,33–2,20 (m, 1H), 2,16–2,07 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$; 484,1; valor hallado, 484,2,
Ejemplo 84	 (*R*)-*N*-(1,1-dióxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-6-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,55–5,48 (m, 1H), 3,96–3,82 (m, 3H), 3,81–3,71 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,34–2,22 (m, 1H), 2,18–	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 492,0; encontrado 492,1.

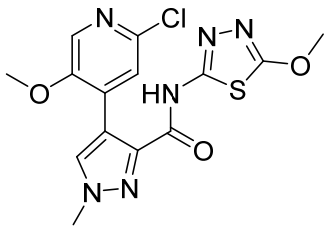
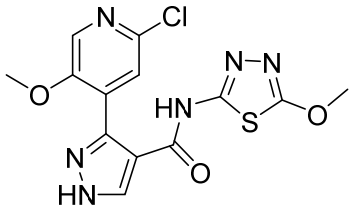
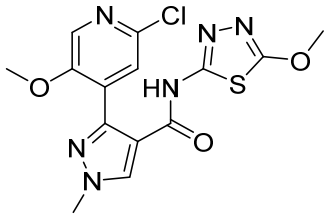
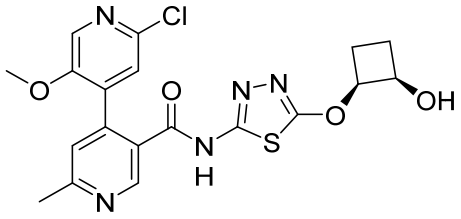
		2,08 (m, 1H).	
Ejemplo 85	 *N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(tetrazolo(1,5-a)piridin-8-il)nicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 9,42–9,36 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00–7,93 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63–7,55 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}N_8O_2S$) $(M+1)^+$, 369,1; valor hallado, 369,1
Ejemplo 88	 4-(imidazo(1,2-a)pirimidin-5-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 368,1, valor hallado 368,1.
Ejemplo 91	 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)pirimidin-7-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}N_8O_2S$) $(M+1)^+$, 369,0, hallado 369,1.

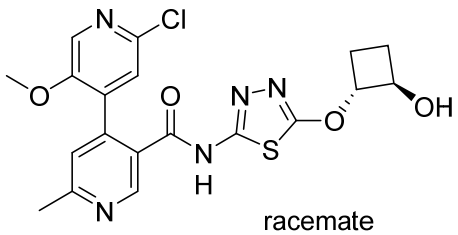
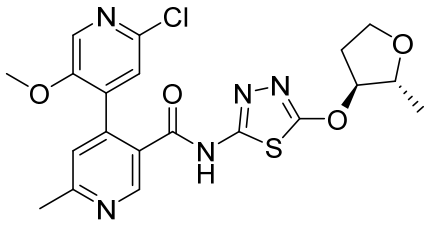
Ejemplo 92	 *rac*-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,70 – 3,34 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1.
Ejemplo 93	 *rac*-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1.

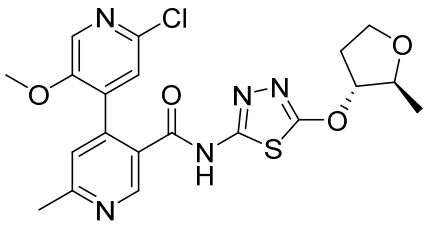
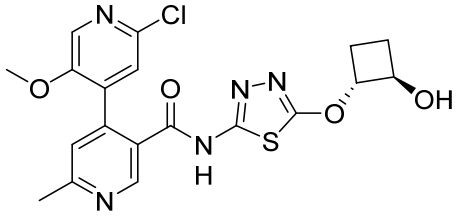
Ejemplo 94	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-((5-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,54–5,42 (m, 1H), 4,22–4,00 (m, 1H), 3,99–3,86 (m, 1H), 3,84–3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,63–2,51 (m, 1H), 1,69–1,59 (m, 1H), 1,28–1,17 (m, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, hallado 462,1.
Ejemplo 98	 4-(benzo(d)tiazol-4-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S_2$) $(M+1)^+$, 384,1,
Ejemplo 99		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$; 446,1; hallado, 446,1.

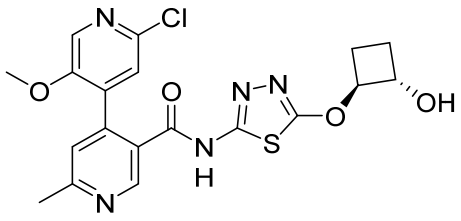
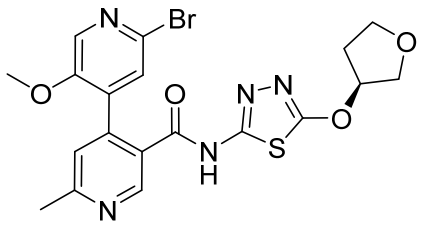
	N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxibenzo(d)tiazol-4-il)-6-metilnicotinamida	(s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,43–3,33 (m, 1H), 2,12–2,00 (s, 2H), 1,87–1,75 (m, 4H), 1,70–1,65 (m, 2H).	
Ejemplo 100	 2'-cloro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}ClN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 362,0; valor hallado, 362,1.
Ejemplo 101	 3'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (b, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38–8,29 (m, 2H), 7,37–7,29 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).	(ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_3S$) (M+1)+, 358,1; valor hallado 358,1.
Ejemplo 102		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,54–7,42 (m,	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}ClN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 361,0, 363,0; valor hallado, 361,1, 363,1.

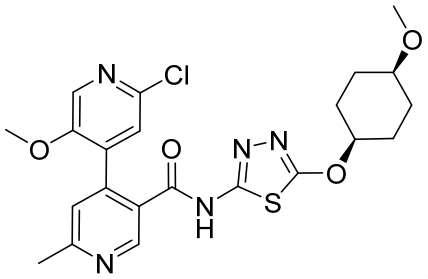
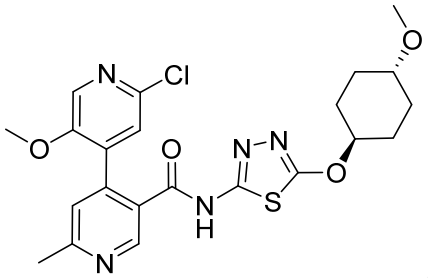
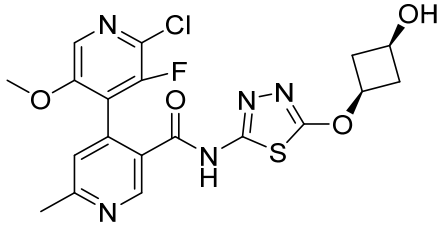
	4-(3-clorofenil)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	4H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).	
Ejemplo 103	 7-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilimidazo(1,5-a)piridina-6-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$,431,0; hallado, 431,1.
Ejemplo 104	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-6-metilnicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_3S$). $(M+1)^+$, 397,1; valor hallado, 397,1.
Ejemplo 105	 4-(benzo(c)isotiazol-5-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 9,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47–7,37 (m, 1H), 4,05 (s,	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S_2$) $(M+1)^+$, 384,1; valor hallado 384,0.

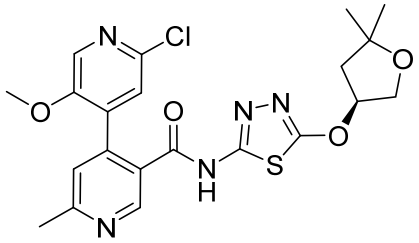
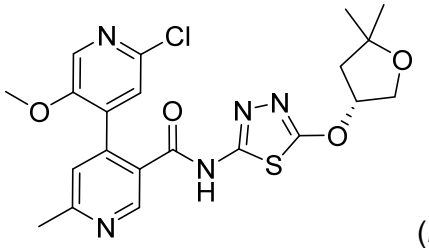
		3H), 2,61 (s, 3H).	
Ejemplo 107	 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,21–8,19 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 381,0, 383,0; valor hallado, 381,1, 383,1.
Ejemplo 109	 3-(2-cloro-5-metoxipiridina-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	1H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{11}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$; 367,04; valor hallado, 367,0
Ejemplo 110	 3-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$; 381,0; hallado, 381,0.
Ejemplo 112	 *rac*-2'-cloro-*N*-(5-((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,30–5,29 (m, 1H), 5,12–5,11 (m, 1H), 4,40–	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,0; hallado, 448,1.

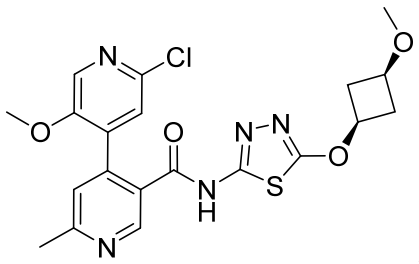
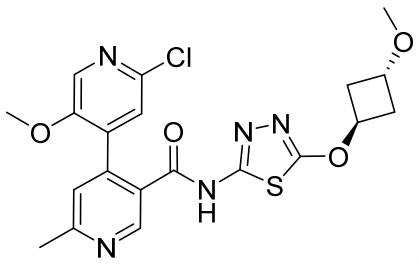
	estereoquímica.	4,34 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,18–2,07 (m, 3H), 2,07–1,95 (m, 1H)	
Ejemplo 114	 racemate *rac*-2'-cloro-*N*-(5-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,82–4,79 (m, 1H), 4,18–4,06 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,19–2,16 (m, 1H), 2,06–2,04 (m, 1H), 1,54–1,32 (m, 2H)	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 448,0; hallado, 448,1.
Ejemplo 115	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,14–5,07 (m, 1H), 4,17–4,07 (m, 1H), 3,99–3,89 (m, 1H), 3,84–3,74 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H),	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,0; hallado, 462,1.

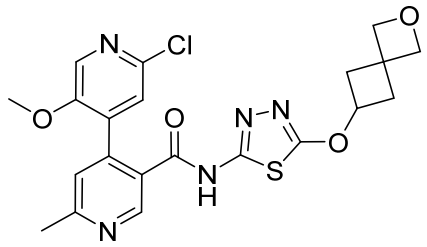
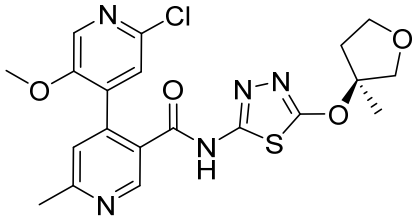
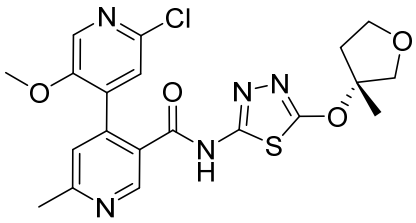
		2,39–2,25 (m, 1H), 2,15–2,05 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	
Ejemplo 116	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,13–5,06 (m, 1H), 4,16–4,07 (m, 1H), 3,98–3,89 (m, 1H), 3,84–3,73 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,39–2,25 (m, 1H), 2,15–2,04 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,0; hallado, 462,1.
Ejemplo 118	 2'-cloro-*N*-(5-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,85–4,75 (m, 1H), 4,17–4,05 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,25–2,14 (m,	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 448,1; hallado, 448,0.

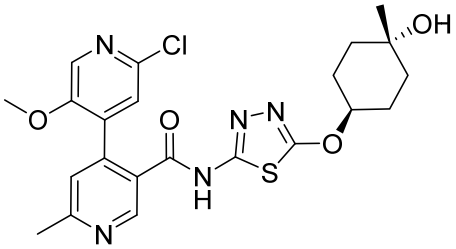
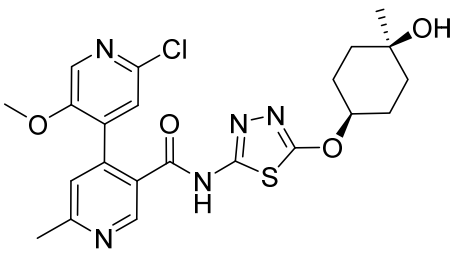
		1H), 2,12–2,00 (m, 1H), 1,54–1,32 (m, 2H).	
Ejemplo 119	 2'-cloro-*N*-(5-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,14 – 4,08 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,54 – 1,32 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 448,1; hallado, 448,0.
Ejemplo 122	 (*S*)-2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,51–5,48 (m, 1H), 3,94–3,83 (m, 3H), 3,79–3,73 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,15–2,09 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 492,0; valor hallado, 492,0.

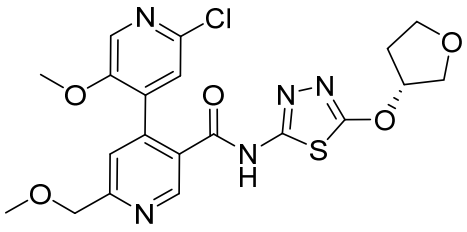
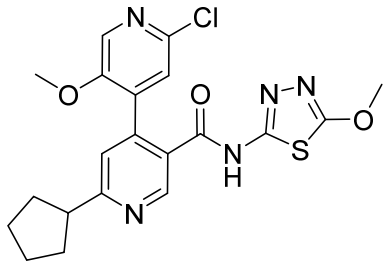
Ejemplo 124	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,97–4,89 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29–3,28 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,93–1,75 (m, 4H), 1,75–1,61 (m, 4H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,2.
Ejemplo 125	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,92–4,83 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,24 (s, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,15–2,05 (m, 2H), 1,98–1,89 (m, 2H), 1,64–1,51 (m, 2H), 1,44–1,31 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,2.
Ejemplo 129		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s,	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 466,1; hallado, 466,1.

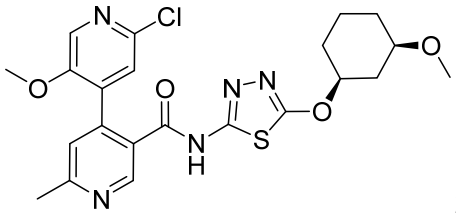
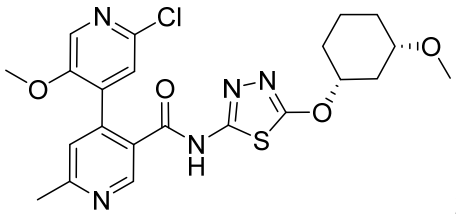
	2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	1H), 5,26–5,21 (m, 1H), 4,77–4,66 (m, 1H), 3,87–3,74 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,86–2,76 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,06–1,95 (m, 2H).	
Ejemplo 130	 (*S*)-2'-cloro-*N*-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,53–5,45 (m, 1H), 3,11–4,03 (m, 1H), 3,99–3,92 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,05–1,97 (m, 1H), 2,25–2,15 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1; valor hallado, 476,2
Ejemplo 131	 (*R*)-2'-cloro-*N*-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,53–5,45 (m, 1H), 3,11–4,03 (m, 1H), 3,99–	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 476,1; hallado, 476,2.

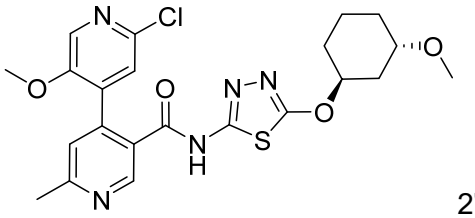
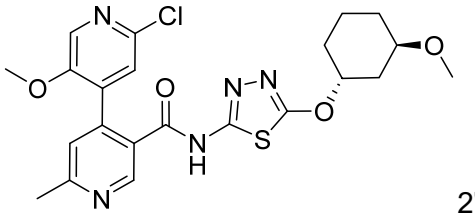
		3,92 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,05–1,97 (m, 1H), 2,25–2,15 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).	
Ejemplo 132	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,29–5,19 (m, 1H), 4,14–4,04 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42–2,38 (m, 4H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1.
Ejemplo 133	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,88–4,78 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,91–2,81 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,07–1,98 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,1; hallado, 462,1.

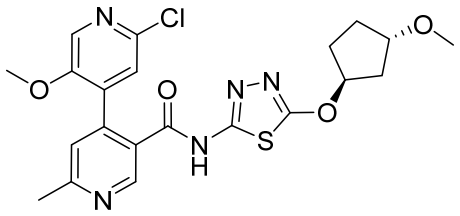
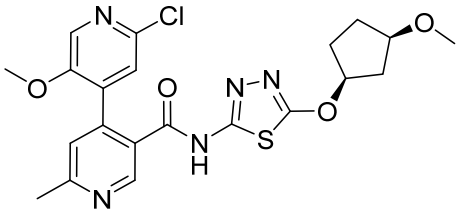
Ejemplo 135	 *N*-(5-((2-oxaspiro (3.3) heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,06–4,96 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,82–2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,45–2,31 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_4S$) (M+1)$^+$, 474,1; valor hallado, 474,1.
Ejemplo 138	 (*S*)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,92–3,78 (m, 2H), 3,65–3,60 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,59–2,52 (m, 1H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,72 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,0; hallado, 462,1.
Ejemplo 139	 (*R*)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-((3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 462,0; hallado, 462,1.

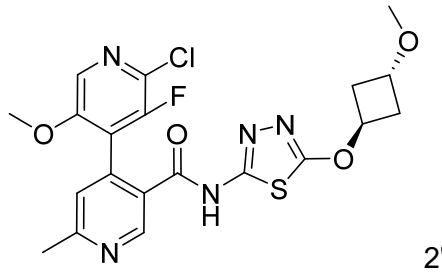
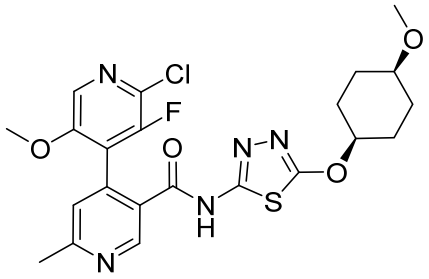
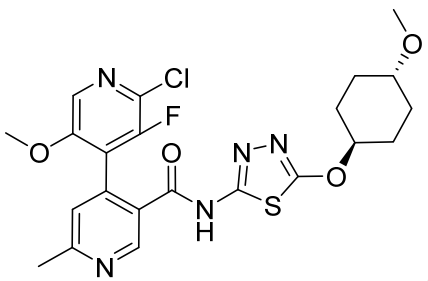
	metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta.	4,19 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,92–3,78 (m, 2H), 3,69–3,62(m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,59–2,50 (m, 1H), 2,14–2,02 (m, 1H), 1,72 (s, 3H).	
Ejemplo 140	 2'-cloro-*N*-(5-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,05–4,98 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,03–1,91 (m, 2H), 1,84–1,72 (m, 2H), 1,62–1,50 (m, 2H), 1,48–1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,1; hallado, 490,1.
Ejemplo 141	 2'-cloro-*N*-(5-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,88–4,76 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,1; hallado, 490,1.

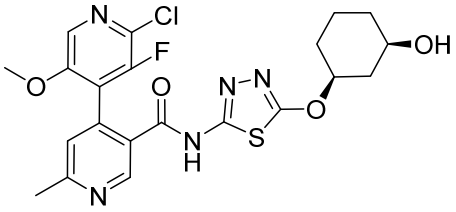
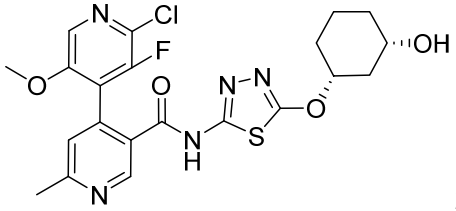
	estereoquímica.	(s, 3H), 1,95–1,77 (m, 4H), 1,68–1,57 (m, 2H), 1,52–1,36 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).	
Ejemplo 142	 (*R*)-2'-cloro-5'-metoxi-6-(metoximetil)-*N*-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (estereoquímica determinada)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,59–5,46 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,02–3,81 (m, 3H), 3,81–3,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,36–2,22 (m, 1H), 2,19–2,05 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$; 478,1; hallado, 478,0.
Ejemplo 143	 2'-cloro-6-ciclopentil-5'-metoxi-*N*-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,43–3,33 (m, 1H), 2,12–2,00 (s, 2H), 1,87–1,75 (m, 4H), 1,70–1,65 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$; 446,1; hallado, 446,1.

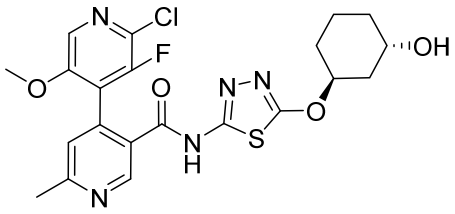
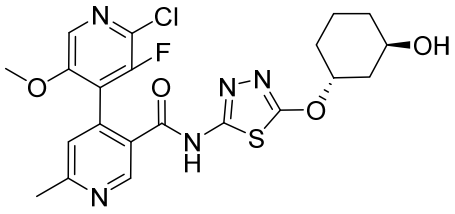
Ejemplo 145	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1S,3R)-3-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,86–4,79 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,24–3,22 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56–2,55 (m, 1H), 2,14–2,11 (m, 1H), 1,97–1,94 (m, 1H), 1,79–1,74 (m, 1H), 1,38–1,22 (m, 3H), 1,10–1,01 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,0; hallado, 490,0.
Ejemplo 146	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1R,3S)-3-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,88–4,78 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,24–3,23 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,56–2,55 (m, 1H), 2,15–2,13 (m, 1H), 2,01–1,92 (m, 1H), 1,82–1,72 (m, 1H), 1,35–1,250 (m, 3H),	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,0; hallado, 490,0.

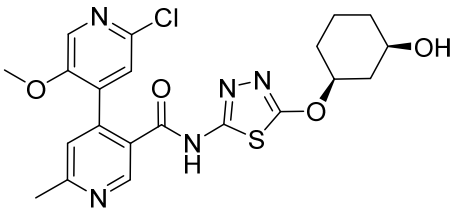
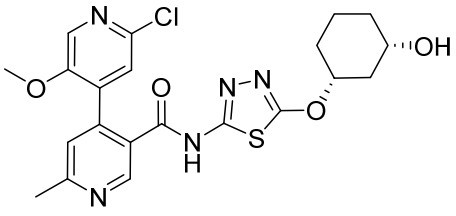
		1,11–1,01 (m, 1H).	
Ejemplo 147	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1S,3S)-3-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,16–5,06 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56–3,53 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,00–1,98 (m, 1H), 1,92–1,82 (m, 2H), 1,69–1,49 (m, 5H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,0; hallado, 490,0.
Ejemplo 148	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1R,3R)-3-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,16–5,06 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56–3,55 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,00–1,98 (m, 1H), 1,93–1,83 (m, 2H), 1,70–1,50 (m, 5H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,0; valor hallado, 490,0.

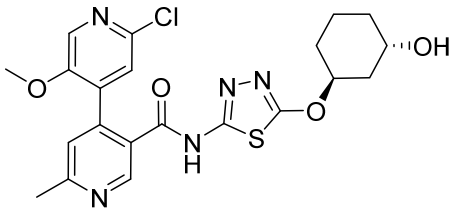
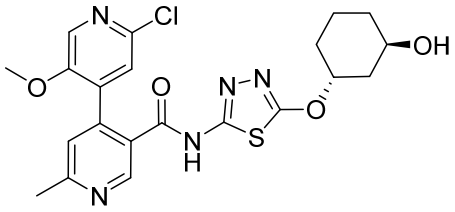
Ejemplo 149	 *rac*-2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (b, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,38–5,28 (m, 1H), 3,99–3,89 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,13–2,03 (m, 3H), 1,93–1,75 (m, 2H), 1,75–1,65 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$,476,1; hallado, 476,1.
Ejemplo 150	 *rac*-2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (b, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,30 – 5,20 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,71 (m, 4H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$,476,1; hallado, 476,1.

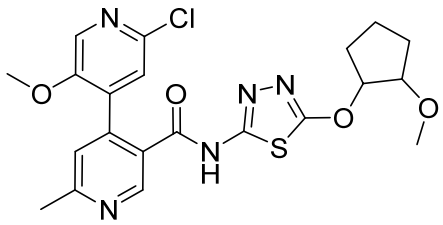
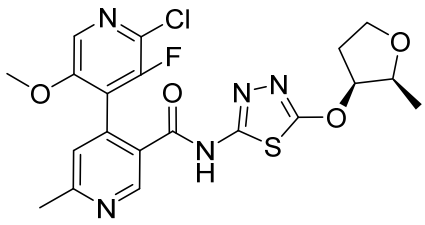
Ejemplo 151	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-*N*-(5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,88–4,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67–3,57 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,92–2,80 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09–1,97 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 480,1; valor hallado, 480,1
Ejemplo 152	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,96–4,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30–3,24 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,14–2,02 (m, 2H), 1,94–1,82 (m, 2H), 1,65–1,52 (m, 2H), 1,45–1,31 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 508,1; hallado, 508,1.
Ejemplo 153	 2'-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,98–4,91	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 508,1; hallado, 508,1.

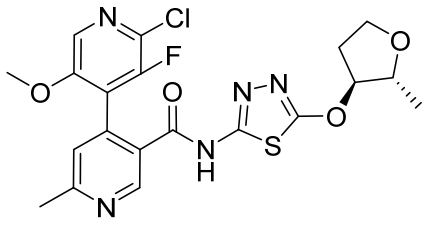
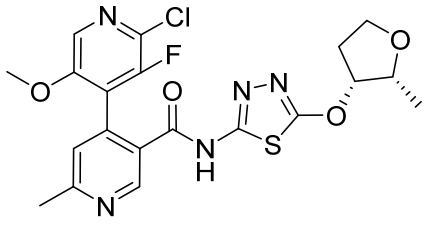
	cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-*N*-(5-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	(m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30–3,16 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,88–1,71 (m, 4H), 1,71–1,61 (m, 4H).	
Ejemplo 154	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,91–3,83 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,96–1,85 (m, 1H), 1,80–1,77 (m, 2H), 1,70–1,59 (m, 3H), 1,43–1,39 (m, 1H), 1,38–1,35 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 494,1, hallado 494,1.
Ejemplo 155	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1R,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95 – 1,86	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 494,1, hallado 494,1.

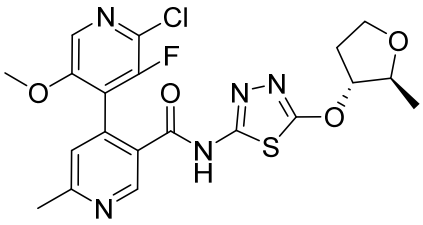
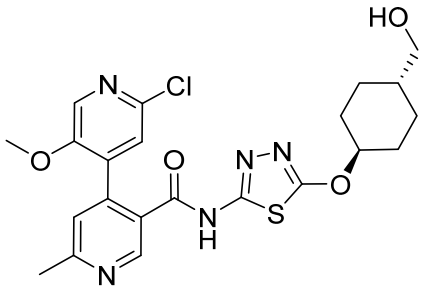
		(m, 1H), 1,80 – 1,77 (m, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 3H), 1,43 – 1,39 (m, 1H), 1,38 – 1,31 (m, 1H).	
Ejemplo 156	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1S,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,85–4,75 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56–3,45 (m, 1H), 2,60–2,57 (s, 3H), 2,40–2,37 (m, 1H), 2,12–2,10 (m, 1H), 1,81–1,78 (m, 1H), 1,72–1,70 (m, 1H), 1,37–1,19 (m, 4H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 494,1, hallado 494,1.
Ejemplo 157	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1R,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,86–4,74 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54–3,46 (m, 1H), 2,60 (s,	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 494,1, hallado 494,1.

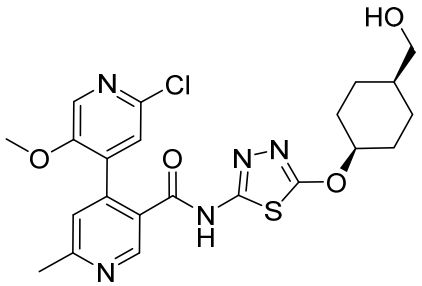
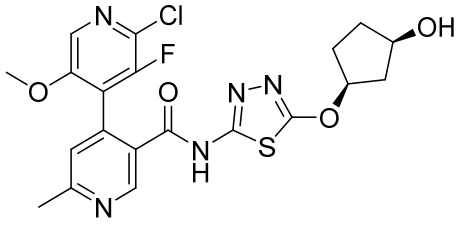
		3H), 2,41–2,38 (m, 1H), 2,11–2,08 (m, 1H), 1,80–1,77 (m, 1H), 1,74–1,70 (m, 1H), 1,37–1,19 (m, 3H), 1,16–1,02 (m, 1H).	
Ejemplo 159	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,15–5,13 (m, 1H), 4,63–4,58 (m, 1H), 3,87–3,86 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,90–1,88 (m, 1H), 1,80–1,78 (m, 2H), 1,64–1,58 (m, 3H), 1,54–1,52 (m, 1H), 1,41–1,34 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1, hallado 476,1.
Ejemplo 160	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42–7,36 (m, 1H), 7,29–7,21 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1, hallado 476,1.

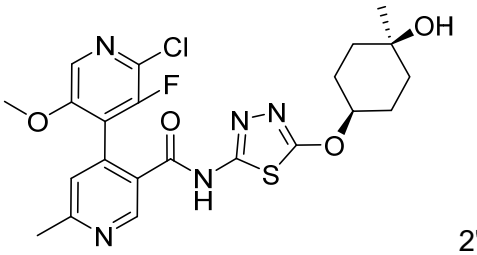
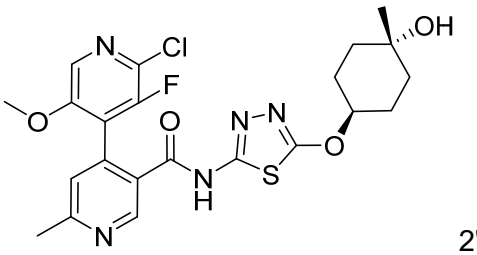
	carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	5,10–5,08 (m, 1H), 4,58–4,56 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,88–1,84 (m, 1H), 1,77–1,32 (m, 6H).	
Ejemplo 161	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,81–4,75 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54–3,46 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,44–2,37 (m, 1H), 2,11–2,09 (m, 1H), 1,84–1,76 (m, 1H), 1,37–1,22 (m, 1H), 1,28–1,23 (m, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1, hallado 476,1.
Ejemplo 162	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,76 – 4,70 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 – 2,36	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1, hallado 476,1.

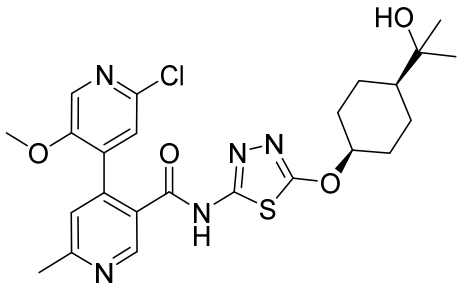
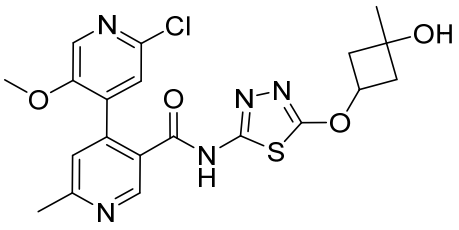
		(m, 1H), 2,11 – 2,10 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,70 (m, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 3H), 1,12 – 1,04 (m, 1H).	
Ejemplo 163	 2'-cloro-5'-metoxi-*N*-(5-((2-metoxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,22–5,10 (m, 1H), 3,98–3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,16–2,06 (m, 1H), 1,99–1,89 (m, 1H), 1,81–1,56 (m, 4H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 476,1; hallado, 476,2.
Ejemplo 164	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*S*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,39–5,38 (m, 1H), 3,96–3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,66–3,62 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44–2,37 (m, 1H), 2,17–	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $[M+1]^+$, 480,0; valor hallado 480,1.

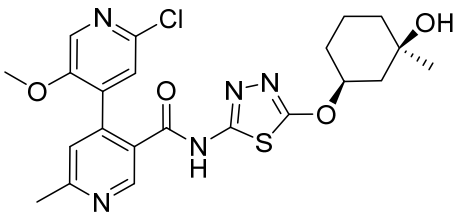
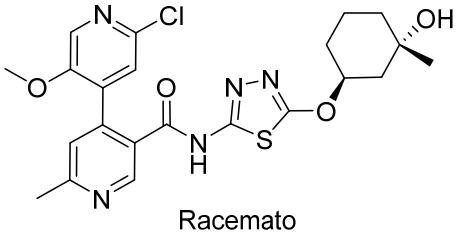
		2,09 (m, 1H), 1,24–1,20 (m, 3H).	
Ejemplo 165	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,10–5,07 (m, 1H), 4,14–4,09 (m, 1H), 3,96–3,91 (m, 1H), 3,21–3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,10–2,06 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $[M+1]^+$, 480,0; valor hallado 480,1.
Ejemplo 166	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,39 – 5,38 (m, 1H), 3,49 – 3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 – 3,62 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,24 – 1,20 (m, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $[M+1]^+$, 480,0; valor hallado 480,1.

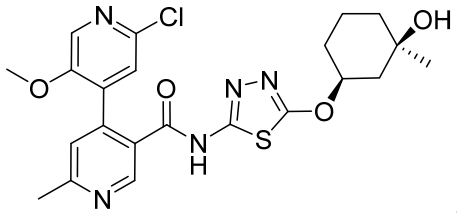
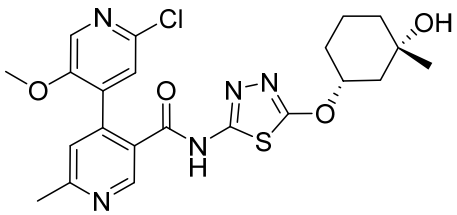
Ejemplo 167	 2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-*N*-(5-(((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,10 – 5,07 (m, 1H), 4,14 – 4,08 (m, 1H), 3,96 – 3,91 (m, 1H), 3,81 – 3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $[M+1]^+$, 480,0; valor hallado 480,1.
Ejemplo 168	 2'-cloro-*N*-(5-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. Se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,83–4,71 (m, 1H), 4,48–4,40 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,27–3,20 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,25–2,16 (m, 2H), 1,86–1,77 (m, 2H), 1,50–1,34 (m, 3H), 1,12–0,97 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,1.

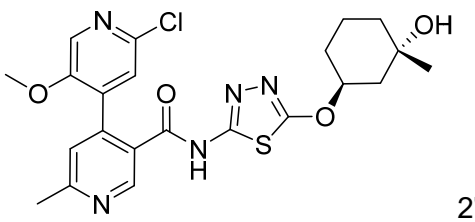
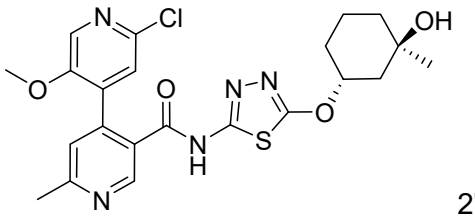
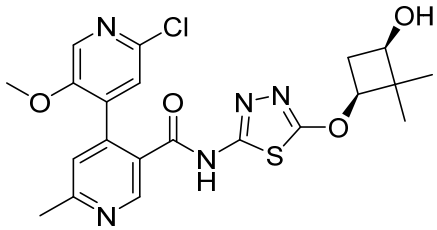
Ejemplo 169	 2'-cloro-*N*-(5-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. Se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,31–3,23 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,08–1,98 (m, 2H), 1,69–1,52 (m, 5H), 1,34–1,20 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,1, hallado 490,1.
Ejemplo 170	 *rac*-2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,21–5,19 (m, 1H), 4,68–4,65 (m, 1H), 4,13–4,08 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,32–2,29 (m, 1H), 2,06–1,88 (m, 2H), 1,81–1,59 (m, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4$) $(M + 1)^+$, 480,1; hallado 480,2.

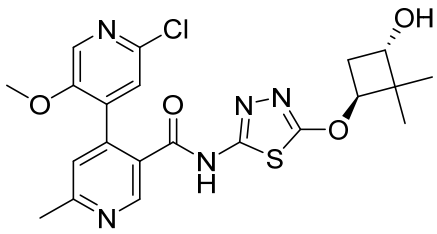
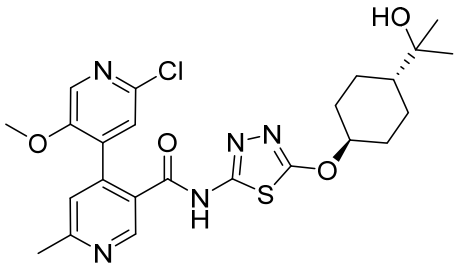
Ejemplo 171	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,85–4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,90–1,76 (m, 4H), 1,61–1,48 (m, 2H), 1,47–1,36 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 508,1; hallado, 508,1.
Ejemplo 172	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,02–1,91 (m, 2H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,61–1,50 (m, 2H), 1,48–1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 508,1; hallado, 508,1.

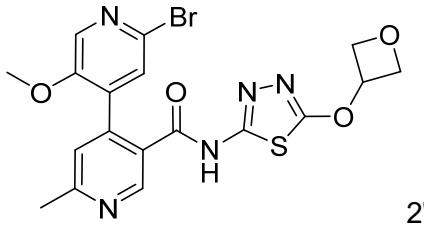
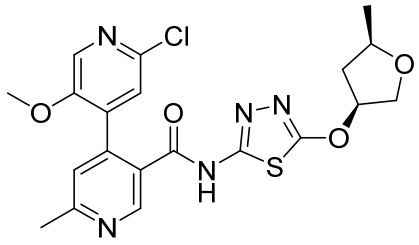
Ejemplo 175	 2'-cloro-*N*-(5-(((1s,4s)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. Se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,08–5,02 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,17–2,09 (m, 2H), 1,67–1,59 (m, 2H), 1,59–1,49 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,04 (s, 6H).	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{28}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 518,2, hallado 518,2.
Ejemplo 176	 2'-cloro-*N*-(5-(3-hidroxi-3-metilciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	El producto es una mezcla de diastereómeros que no se separaron más (proporción = 4:1). ^{1}H NMR (isómero principal) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,90–4,78 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58–2,51 (m,	MS (isómero principal) (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, valor hallado, 462,1.

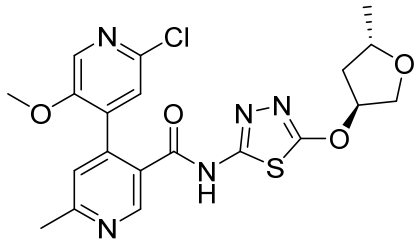
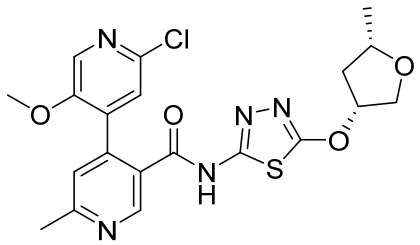
		2H), 2,26–2,15 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). El dato de actividad en este ejemplo es la potencia para la mezcla.	
Ejemplo 177	 Racemato *rac*-2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,92–4,82 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15–2,04 (m, 2H), 1,72–1,48 (m, 4H), 1,44–1, 32 (m, 2H), 1,14 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,1, hallado 490,1.
Ejemplo 178	 Racemato *rac*-2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,10–5,07 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15–2,04 (m, 2H), 1,66–1,20 (m, 6H), 1,14 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 490,1, hallado 490,1.

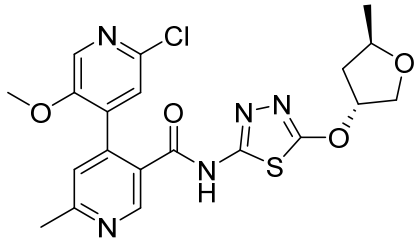
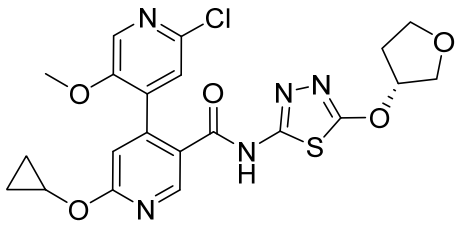
Ejemplo 179	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,92 – 4,82 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,75 – 1,71 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 3H), 1,14 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,1.
Ejemplo 180	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,92 – 4,82 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,75 – 1,71 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 3H), 1,14 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,1.

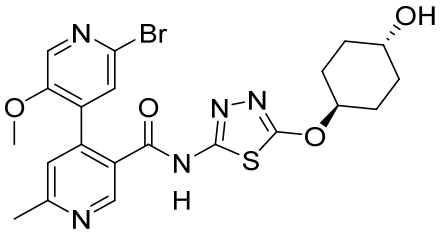
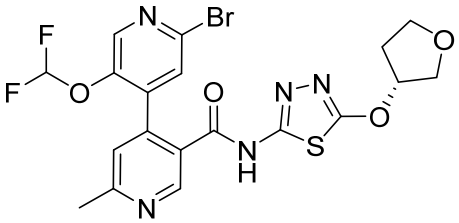
Ejemplo 181	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,14 – 5,02 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,77 – 1,20 (m, 6H), 1,16 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$,490,1; hallado, 490,1.
Ejemplo 182	 2'-cloro-*N*-(5-(((1*R*,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,14–5,02 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20–2,05 (m, 2H), 1,77–1,20 (m, 6H), 1,16 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 490,1; hallado, 490,1.
Ejemplo 183	 2'-cloro-*N*-(5-((1r,3s)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (t, *J*	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 476,1; hallado, 476,2.

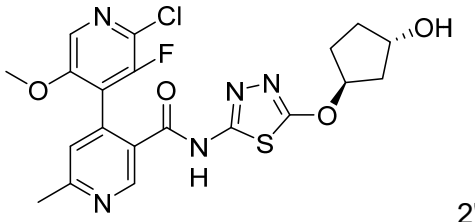
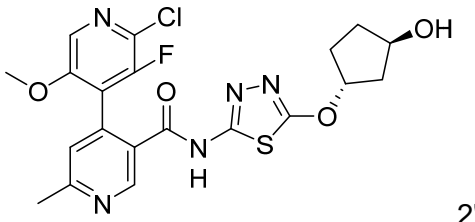
	carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	= 7,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56–3,48 (m, 1H), 2,75–2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02–1,90 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).	
Ejemplo 184	 2'-cloro-*N*-(5-((1r,3r)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55–3,49 (m, 1H), 2,75–2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02–1,90 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (s, 3H	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 476,1; hallado, 476,2.
Ejemplo 187	 2'-cloro-*N*-(5-(((1r,4r)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. Se determinó la estereoquímica relativa.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,23 –	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{28}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 518,1; valor hallado, 518,2

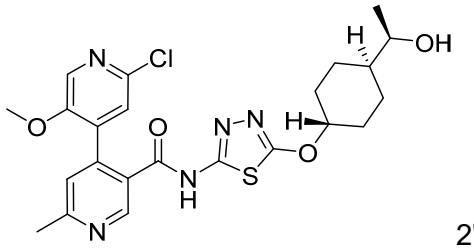
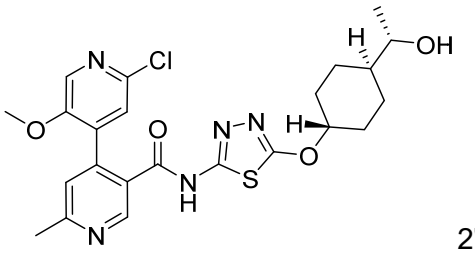
		2,21 (m, 2H), 1,87 – 1,85 (m, 2H), 1,47 – 1,34 (m, 2H), 1,27 – 1,08 (m, 3H), 1,05 (s, 6H).	
Ejemplo 188	 2'-bromo-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(oxetan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3 -carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,72 – 5,62 (m, 1H), 4,94 – 4,86 (m, 2H), 4,71 – 4,61 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 478,0; encontrado, 478,0.
Ejemplo 189	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((3S,5R)-5-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,50 – 5,42 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,61 – 2,57 (m, 3H) , 2,62 – 2,53 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, hallado 462,1.

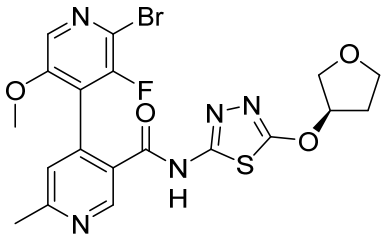
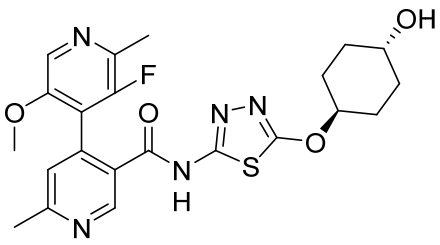
		1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).	
Ejemplo 190	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((3S,5S)-5-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,53 – 5,46 (m, 1H), 4,22 – 4,05 (m, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, encontrado 462,1
Ejemplo 191	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((3R,5S)-5-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,50 – 5,42 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,25 (d, *J*	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, hallado 462,1.

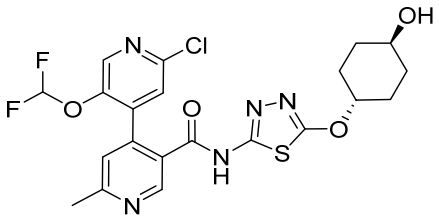
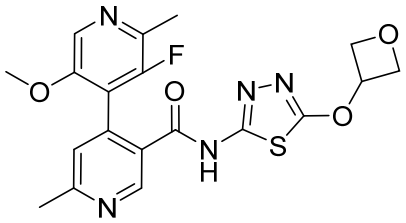
		= 6,4 Hz, 3H).	
Ejemplo 192	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((3R,5R)-5-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida: No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (br, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 462,0, hallado 462,1.
Ejemplo 193	 (R)-2'-cloro-6-ciclopropoxi-5'-metoxi-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida (Estereoquímica determinada)	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 4H)	MS (ESI) calculado para ($C_{20}H_{20}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$ 490,1; encontrado 490,1

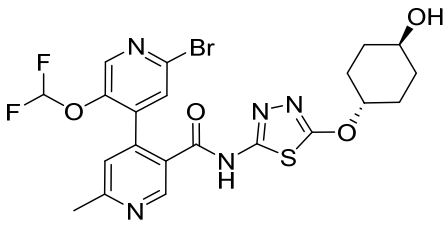
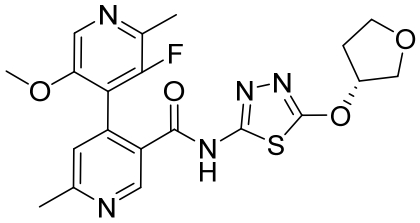
Ejemplo 194	 2'-bromo-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica relativa está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,91 – 4,80 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,60 (m, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 2H) , 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 2H).	MS (ESI) calculado para ($C_{21}H_{22}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 520,1, encontrado 520,1.
Ejemplo 195	 (R)-2'-bromo-5'-(difluorometoxi)-6-metil-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 – 6,95 (m, 1H), 5,53– 5,48 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,11 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}BrF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 528,0; encontrado, 528,0.

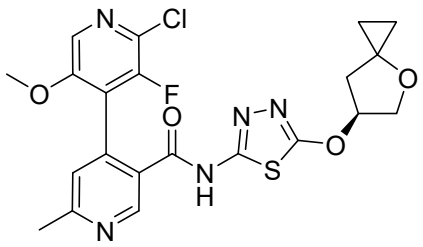
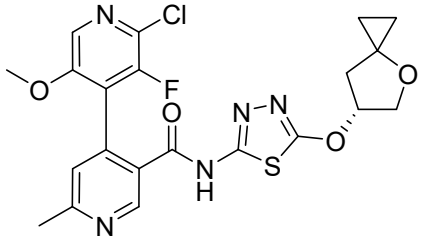
Ejemplo 197	 2'-cloro-3'-fluoro-N-(5-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6- metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,77 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 480,1; encontrado, 480,1.
Ejemplo 198	 2'-cloro-3'-fluoro-N-(5-(((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6- metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,93 – 1,71 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 480,1; encontrado, 480,1.

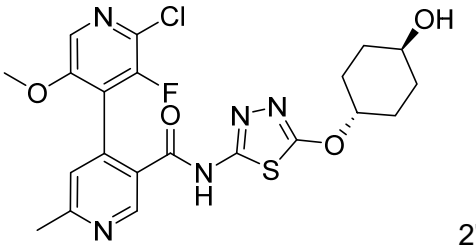
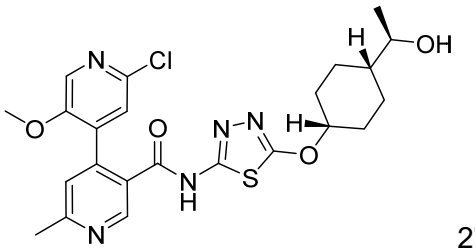
Ejemplo 199	 2'-cloro-N-(5-(((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxietil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,71 – 1,69 (m, 1H), 1,50 – 1,33 (m, 2H), 1,31 – 1,05 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$,504,1; hallado, 504,1.
Ejemplo 200	 2'-cloro-N-(5-(((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxietil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 504,1; hallado, 504,1.

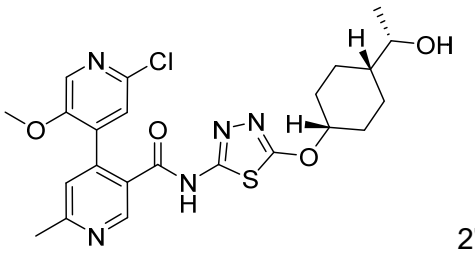
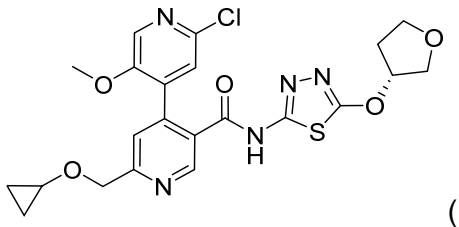
		1,71 – 1,69 (m, 1H), 1,50 – 1,33 (m, 2H), 1,31 – 1,05 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	
Ejemplo 201	 2'-bromo-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,51 – 5,49 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 3H), 3,84 – 3,73 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}BrFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 510,0; encontrado, 510,1.
Ejemplo 202	 3'-fluoro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica relativa está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,60 (br, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,39 –	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,2; encontrado, 474,3.

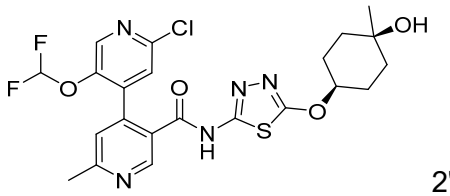
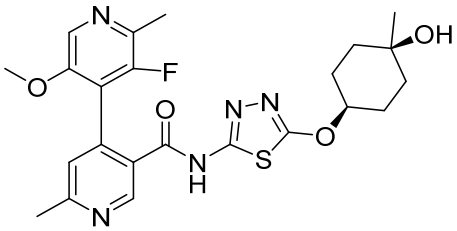
		1,23 (m, 2H).	
Ejemplo 203	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica relativa está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 1H), 4,85 – 4,82 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,55 – 3,54 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H) , 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,55 – 1,50 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 512,1; encontrado, 512,1.
Ejemplo 204	 (2'-bromo-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 2H), 4,68 – 4,59 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	(ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 432,1; encontrado, 432,1.

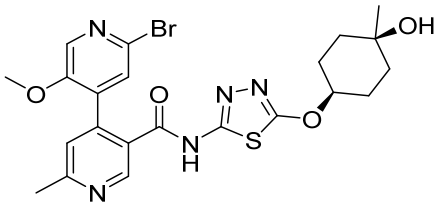
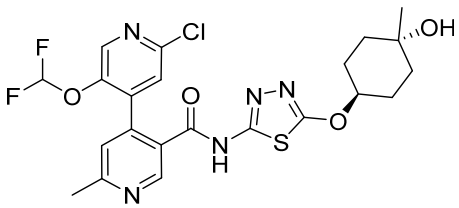
Ejemplo 205	 2'-bromo-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica relativa está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 – 6,85 (m, 1H), 4,93 – 4,82 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 – 2,09 (m, 2H) , 1,85 – 1,81 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,40 – 1,26 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}BrF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 556,0, 558,0; encontrado, 556,0, 558,0.
Ejemplo 206	 (R)-6-(2,4-difluorofenil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 446,1; encontrado, 446,1

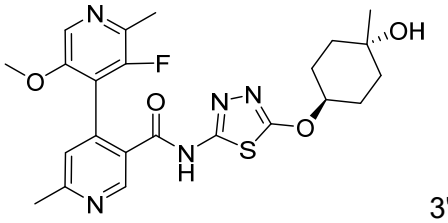
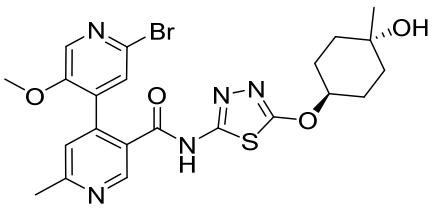
Ejemplo 209	 N-(5-(((S)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 1H), 0,66 – 0,56 (m, 1H), 0,55 – 0,46 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{19}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 492,1, encontrado 492,1.
Ejemplo 210	 N-(5-(((R)-4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-3'-fluoro-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,63 – 5,55 (m, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 0,87 – 0,77 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 1H), 0,66 – 0,56 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{19}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 492,1, encontrado 492,1.

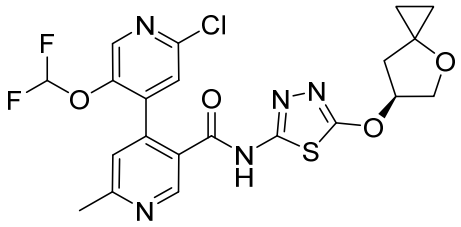
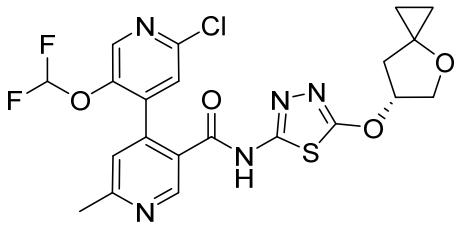
Ejemplo 211	 2'-cloro-3'-fluoro-*N*-(5-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica relativa está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,91 – 4,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}ClFN_5O_4S$) (M + 1)$^+$, 494,1, hallado 494,1.
Ejemplo 212	 2'-cloro-N-(5-(((1S,4s)-4-((R)-1-hidroxietil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,09 – 2,07 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 3H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,40 – 1,21 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}ClN_5O_4S$) (M+1)$^+$; 504,1; hallado, 504,1.

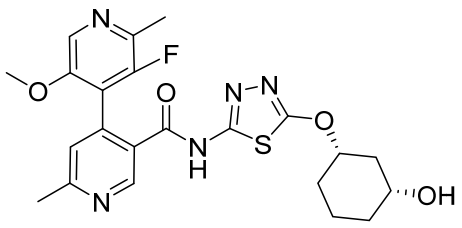
Ejemplo 213	 2'-cloro-N-(5-(((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxietil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,09 – 2,07 (m, 2H), 1,70 – 1,52 (m, 3H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,41 – 1,19 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$; 504,1; hallado, 504,1.
Ejemplo 214	 (R)-2'-cloro-6-(ciclopropoximetil)-5'-metoxi-N-(5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,93 – 3,81 (m, 3H), 3,77 – 3,75 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,53 – 3,51 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,15 – 2,11 (m, 1H), 0,61 – 0,59 (m,	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 504,1; hallado, 504,1.

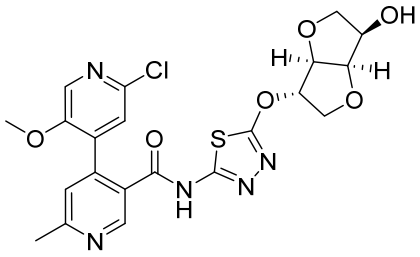
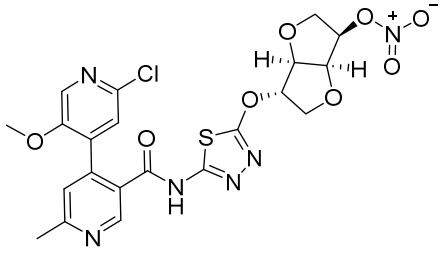
		2H), 0,52 – 0,49 (m, 2H).	
Ejemplo 220	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 2H) , 1,50	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 526,11; encontrado, 526,1.
Ejemplo 221	 3'-fluoro-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 2H) , 1,47-1,37 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,18; hallado, 488,2.

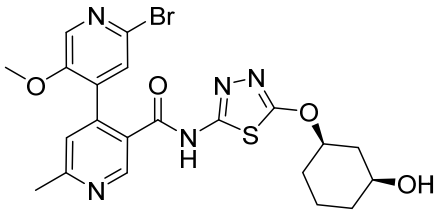
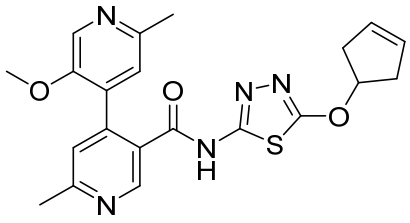
Ejemplo 222	 2'-bromo-N-(5-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 534,08; valor hallado, 534,0.
Ejemplo 223	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,03 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (t, J = 71,4 Hz, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H) , 1,62-1,50 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).	MS (ESI) calculado para ($C_{22}H_{22}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 526,11; encontrado, 526,0

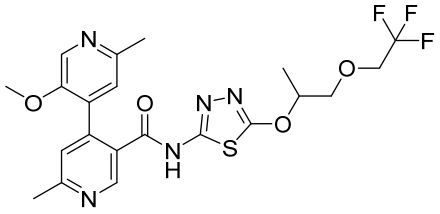
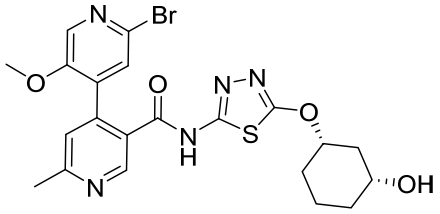
Ejemplo 224	 3'-fluoro-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,94 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (d, J = 3,20 Hz, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,14 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}FN_5O_4S$) $(M-1)^-$, 486,16; encontrado, 486,1.
Ejemplo 225	 2'-bromo-N-(5-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica relativa.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,58 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 534,08; valor hallado, 534,0.

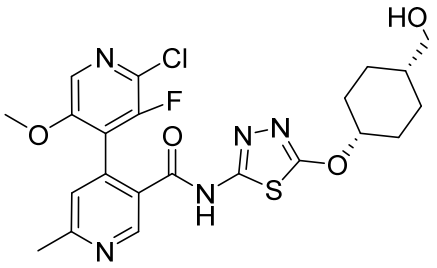
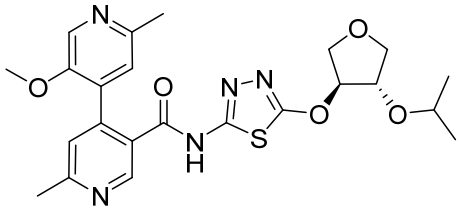
Ejemplo 232	 (S)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,14 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 5,61-5,55 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 4,4 Hz, 10,4 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 0,85-0,78 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,65-0,57 (m, 1H) , 0,54-0,46 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{18}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 510,08; encontrado, 510,0.
Ejemplo 233	 (R)-N-(5-((4-oxaspiro(2,4)heptan-6-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-6-metil-(4,4'-bipiridina)-3-carboxamida. La estereoquímica absoluta no está determinada.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,14 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 72,4 Hz, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 4,8 Hz, 10,8 Hz, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{18}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 510,08; encontrado, 510,0.

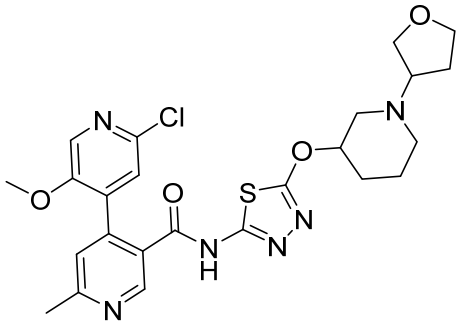
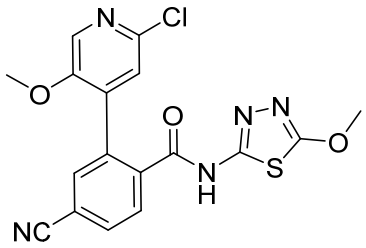
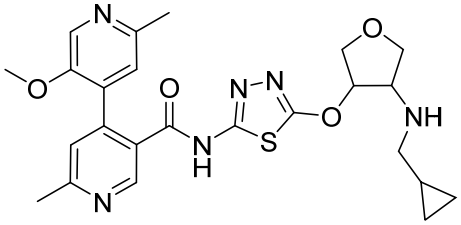
		3,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,65-0,56 (m, 1H) , 0,53-0,46 (m, 1H).	
Ejemplo 236	 3'-fluoro-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,96 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,86-4,75 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d, J = 3,2 Hz, 3H) 2,43-2,38 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,15-1,03 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,16; hallado, 474,1.

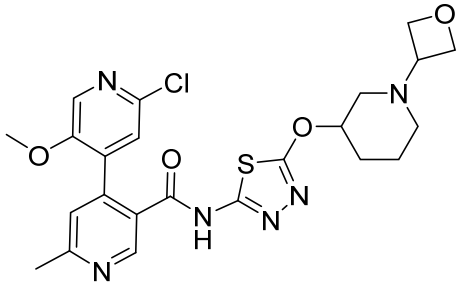
Ejemplo 237	 2'-cloro-N-(5-(((3S,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 – 12,84 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,40 (dd, *J* = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_6S$) $(M+1)^+$, 506,0, hallado 506,1
Ejemplo 238	 nitrato de (3R,3aS,6S,6aR)-6-((5-(2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 12,74 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,45 – 5,39 (m, 2H), 5,09 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,25 (d, *J*	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{19}ClN_6O_8S$) $(M+1)^+$, 551,0, hallado 551,1.

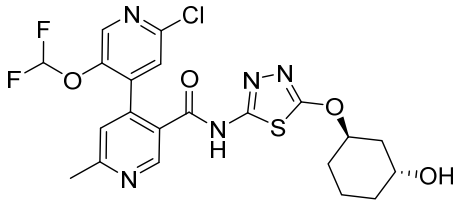
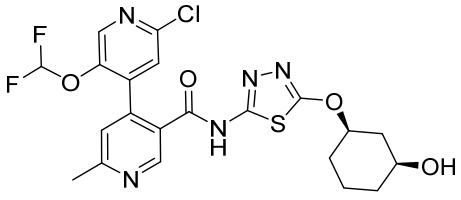
		= 11,7 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).	
Ejemplo 239	 2'-bromo-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,78 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H) , 1,83-1,67 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,18-1,00 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 520,0; encontrado, 519,8.
Ejemplo 240	 N-(5-(ciclopent-3-en-1-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida.	^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 5,54 (t, *J*=6,00 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,83 (dd, *J*=17,20, 6,50 Hz, 2 H), 2,58 (s, 3 H),	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{21}N_5O_3S$) (M+1)+, 424,49, encontrado 424,3

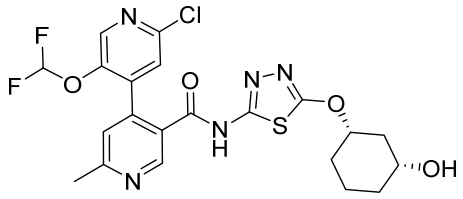
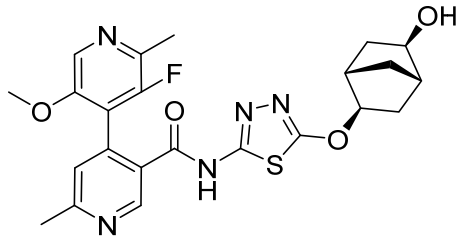
		2,53 (d, *J*=17,60 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H).	
Ejemplo 241	 5'-metoxi-2',6-dimetil-N-(5-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida.	^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (br s, 1 H), 8,75 (br s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,18 - 5,23 (m, 1 H), 4,13 (qd, *J*=9,39, 2,37 Hz, 2 H), 3,85 (dd, *J*=11,00, 3,50 Hz, 1 H), 3,81 (dd, *J*=11,00, 6,50 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,35 (d, *J*=6,45 Hz, 3 H).	MS ESI calculada para ($C_{21}H_{22}F_3N_5O_4S$) [M + 1]$^+$ 498,49, hallado 498,2.
Ejemplo 244	 2'-bromo-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,90-4,77 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,86-	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 520,07; valor hallado, 520,0.

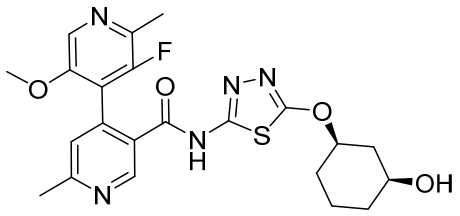
		1,77 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 3H), 1,17-1,03 (m, 1H),	
Ejemplo 245	 2'-cloro-3'-fluoro-N-(5-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi -6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d$^{6)}$: δ 13,00 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 2H)	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 508,12; encontrado, 508,0
Ejemplo 246	 N-(5-(((3R,4S)-4-isopropiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica relativa se determinó como material de partida utilizado en la síntesis con estereoquímica relativa conocida. No se determinó la estereoquímica absoluta.	^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (br s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H) 5,28 (d, *J*=3,44 Hz, 1 H), 4,29 - 4,31, (m, 1 H), 3,96 - 4,01 (m, 2 H), 3,92 (d, *J*=11,19 Hz, 1 H), 3,87 (quin, *J*=6,00 Hz, 1 H), 3,60 (d, *J*=2,58	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{27}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 486,56; hallado, 486,3.

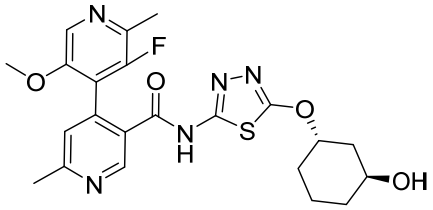
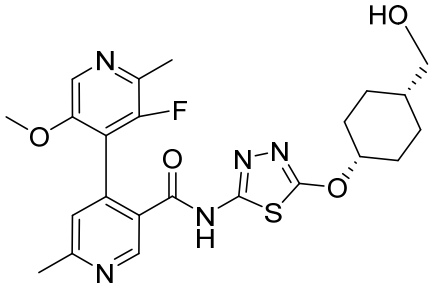
		Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,14 (d, *J*=6,02 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J*=6,02 Hz, 3 H).	
Ejemplo 247	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((1-(tetrahidrofuran-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida		MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{27}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 531,0, hallado 531,2
Ejemplo 248.	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-4-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,97 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, *J*=1,5, 8,3 Hz), 8,03 (d, 1H, *J*=1,0 Hz), 7,94 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,58 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{12}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 402,0, hallado 402,0.
Ejemplo 249	 N-(5-((4-	^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32 (br s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,17 - 8,20 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H),	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{28}N_6O_4S$) $(M+1)^+$, 497,19; hallado, 497,3.

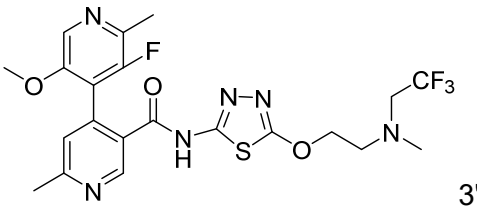
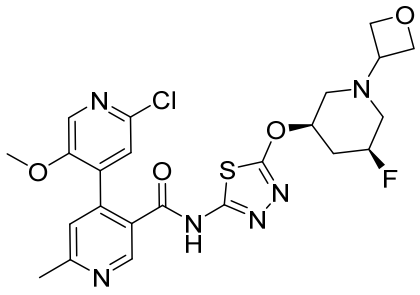
	((ciclopropilmetil)amino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida.	7,25 (s, 1 H), 5,20 - 5,25 (m, 1 H), 4,04 (dd, *J*=8,82, 5,81 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=10,76, 4,30 Hz, 1 H), 3,91 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,43 - 3,52 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,08 (s, 2 H), 0,84 - 0,93 (m, 1 H), 0,37 - 0,43 (m, 2 H), 0,10 - 0,15 (m, 2 H).	
Ejemplo 250	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,16 – 5,02 (m, 1H), 4,71 – 4,58 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,69 – 3,54 (m, 1H), 2,92 – 2,81 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,55 – 2,40 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,97 –	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{25}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 517,0, hallado 517,2

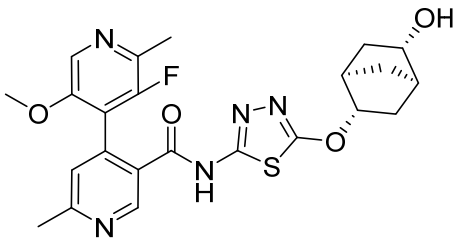
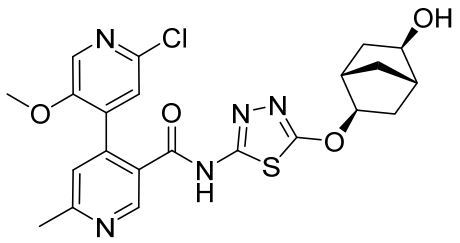
		1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 2H)	
Ejemplo 251	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClF_2N_5O_4S$) (M + 1)$^+$ 512,10; hallado 512,0.
Ejemplo 252	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 4,81-4,69 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClF_2N_5O_4S$) (M+1) $^+$, 512,0; encontrado, 512,0

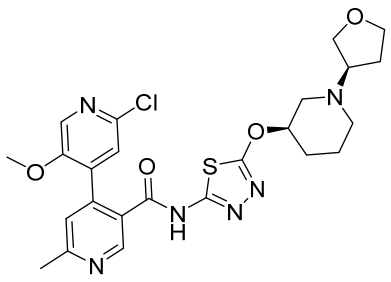
		1,82-1,65 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H).	
Ejemplo 253	 2'-cloro-5'-(difluorometoxi)-N-(5-(((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 4,81-4,69 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClF_2N_5O_4S$) (M+1) $^+$, 512,0; encontrado, 512,0,
Ejemplo 254	 3'-fluoro-N-(5-(((1S,2R,4S,5R)-5-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,97 (brs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 1,20 Hz, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,56 (s, 3H),	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$ 486,16; encontrado, 486,2

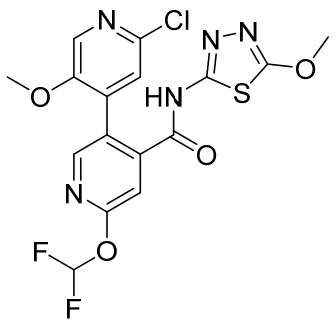
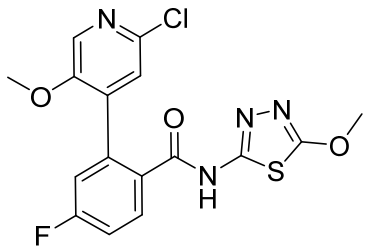
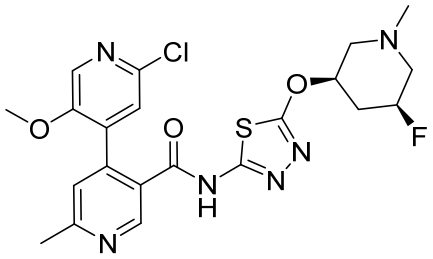
		2,46-2,42 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,10 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 1H).	
Ejemplo 255	 3'-fluoro-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,94 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,88-4,75 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d, J = 3,20 Hz, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,15-1,00 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}FN_5O_4S$) $(M)^+$, 474,16; encontrado, 474,0.

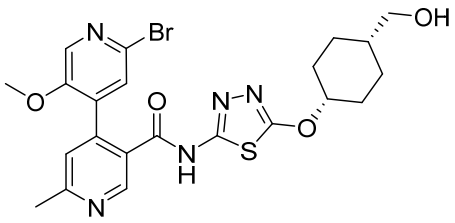
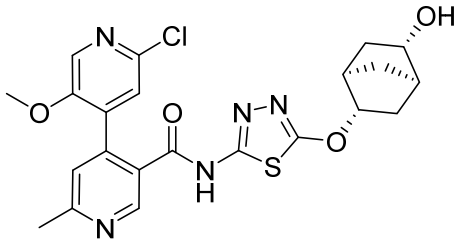
Ejemplo 256	 3'-fluoro-N-(5-(((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,16; hallado, 474,0.
Ejemplo 257	 3'-fluoro-N-(5-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica relativa se determinó como material de partida utilizado en la síntesis con estereoquímica relativa conocida.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,44 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d, J = 3,20 Hz, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 5H),	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,18; encontrado, 488,0.

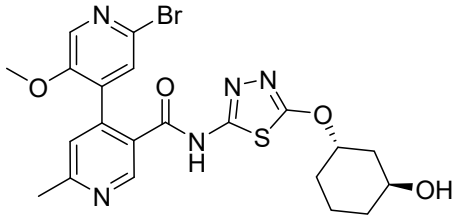
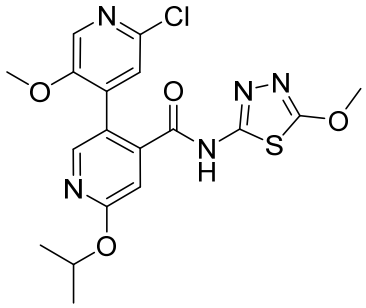
		1,38-1,20 (m, 2H).	
Ejemplo 258	 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-N-(5-(2-(metil(2,2,2-trifluoroetilo) amino)etoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (br s, 1H), 8,97 – 8,75 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,49 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}F4N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 515,1, encontrado 515,1.
Ejemplo 260	 2'-cloro-N-(5-(((3R,5S)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,17 – 5,05 (m, 1H), 4,86–4,79 (m, 1H), 4,70 (td, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 4,62 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 – 3,65 (m,	MS (ESI) calculado para ($C_{23}H_{24}ClFN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 535,0, encontrado 535,3

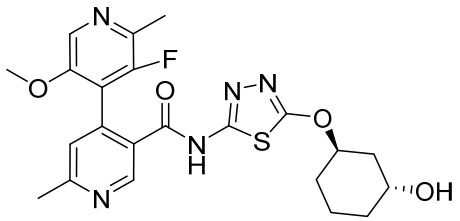
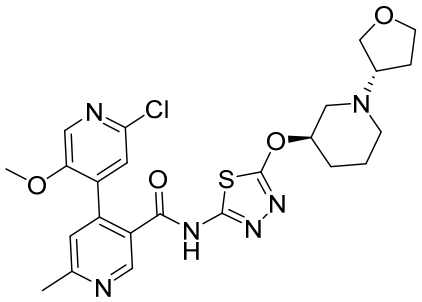
		1H) , 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,60 – 2,40 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H)	
Ejemplo 261	 3'-fluoro-N-(5-(((1R,2S,4R,5S)-5-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,97 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,67-4,49 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$ 486,16; encontrado, 486,2
Ejemplo 263	 2'-cloro-N-(5-(((1S,2R,4S,5R)-5-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-	1H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 12,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,69-4,61 (m,	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$ 488,12; encontrado, 488,0

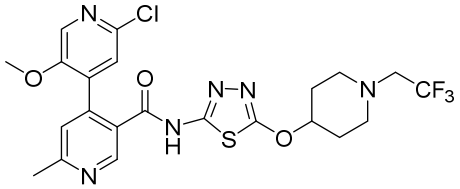
	1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida No se determinó la estereoquímica.	2H), 3,63 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 1H).	
Ejemplo 264	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((R)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica es determinada usando VCD.	NMR ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,09 – 4,99 (m, 1H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (dd, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H) , 3,13 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,95 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,55 – 2,35 (m, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,76 – 1,59	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{27}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 531,0, hallado 531,1

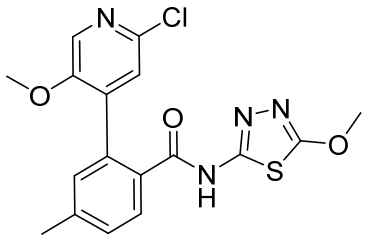
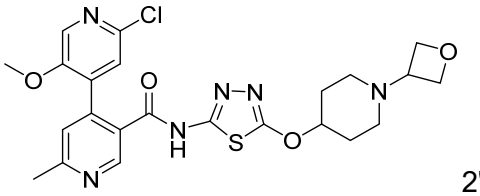
		(m, 2H)	
Ejemplo 265	 2'-cloro-6-(difluorometoxi)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,62 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClF_2N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 444,04; encontrado, 444,0.
Ejemplo 266	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-4-fluoro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	NMR ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,74 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, *J*=5,6, 8,6 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClFN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 395,0, hallado 395,2.
Ejemplo 267	 2'-cloro-N-(5-(((3R,5S)-5-fluoro-1-metilpiperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-	NMR ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 4,85 –	MS (ESI) calculado para ($C_{21}H_{22}ClFN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 493,0, encontrado 493,3

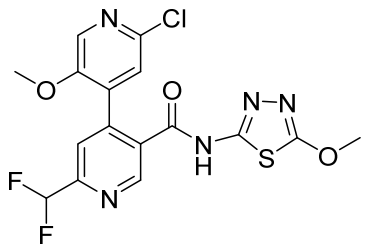
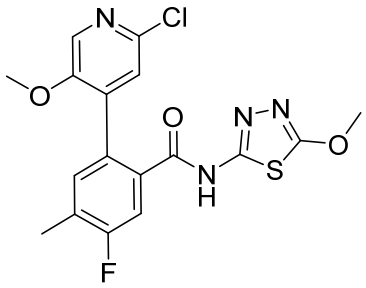
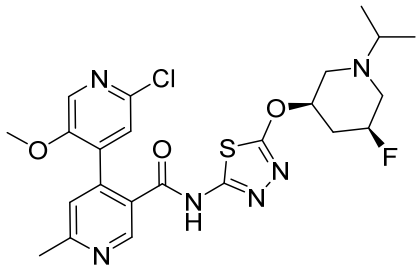
	carboxamida	4,70 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,34 – 2,17 (m, 2H)	
Ejemplo 268	 2'-bromo-N-(5-(((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,70-1,42 (m, 5H), 1,32-1,20 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 534,08; valor hallado, 534,0.
Ejemplo 269	 2'-cloro-N-(5-(((1R,2S,4R,5S)-5-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,68-4,61 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H),	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$ 488,12; encontrado, 488,0

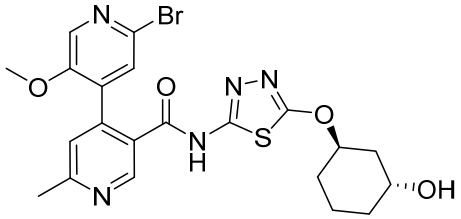
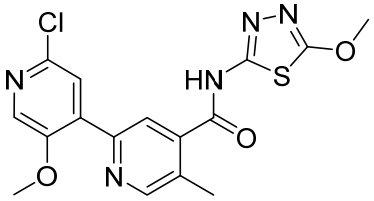
		2,49-2,46 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 1H).	
Ejemplo 271	 2'-bromo-N-(5-(((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica se determinó por cristalografía de rayos X.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}BrN_5O_4S$) $(M)^+$, 520,4; encontrado, 519,8.
Ejemplo 273	 2'-cloro-6-isopropoxi-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,08 (s, 3H),	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 436,08; hallado, 435,8.

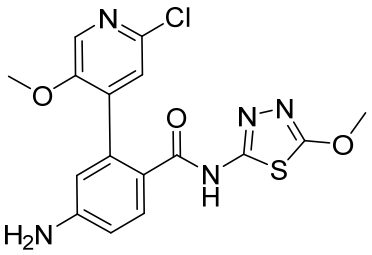
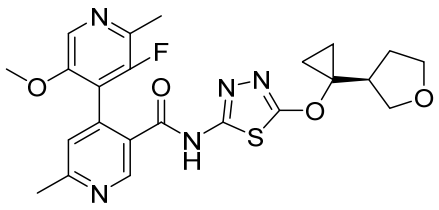
	bipiridina]-4-carboxamida	3,59 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,40 Hz, 6H).	
Ejemplo 274	 3'-fluoro-N-(5-(((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica absoluta y la estereoquímica relativa se determinó mediante cristalografía de rayos X.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,95 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 3,60 Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 474,16; hallado, 474,0.
Ejemplo 275	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((R)-1-((S)-tetrahidrofurano-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,12 – 4,98 (m, 1H), 3,94 (td, *J* = 8,7, 4,6 Hz,	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{27}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 531,0, hallado 531,1

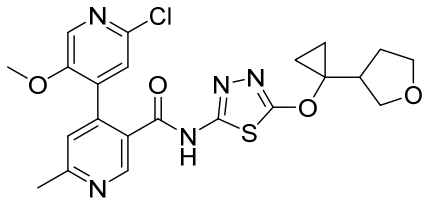
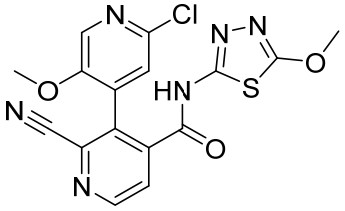
	bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica se determinó usando VCD.	1H), 3,85 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (dd, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,81 (br dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H)	
Ejemplo 278	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (br s, 1H), 8,85 – 8,77 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,61 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56 (br d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 2H)	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClF_3N_6O_3S$) $(M+1)^+$; 543,1; hallado, 543,0,

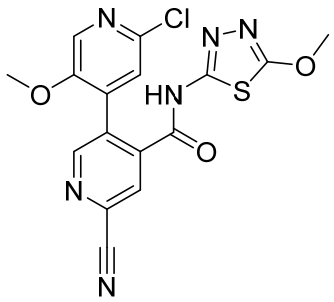
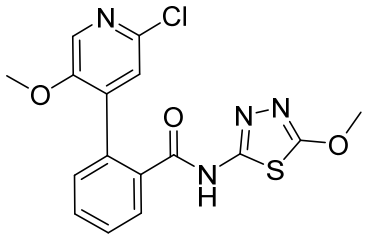
Ejemplo 279	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metilbenzamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,72 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 ,(d, 1H, *J*=7,8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, *J*=2,0, 8,3 Hz), 7,38 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 391,1, hallado 391,1
Ejemplo 280	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,82 – 8,78 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,13 (br s, 1H) , 4,81 – 4,74 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,84 (br d, *J* = 5,9 Hz, 2H) , 2,69 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,28 –	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{25}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 517,1, hallado 517,0.

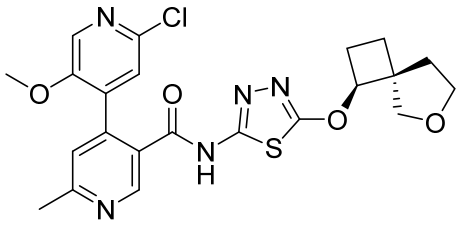
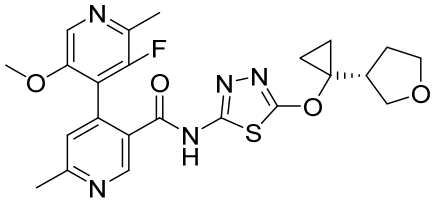
		2,17 (m, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H)	
Ejemplo 281	 2'-cloro-6-(difluorometil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 54,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClF_2N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 428,0; encontrado 428,1
Ejemplo 282	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-fluoro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metil benzamida	NMR ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,74 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, *J*=9,8 Hz), 7,4-7,5 (m, 2H), 4,07 (s , 3H), 3,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)	MS (ESI) calculado para ($C_{17}H_{14}ClFN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 409,0, encontrado 409,1
Ejemplo 283	 2'-cloro-N-(5-(((3R,5S)-5-fluoro-1-isopropilpiperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-	NMR ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,16 – 5,01 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 1H), 3,74 (s, 3H),	MS (ESI) calculado para ($C_{23}H_{26}ClFN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 521,0, encontrado 521,3

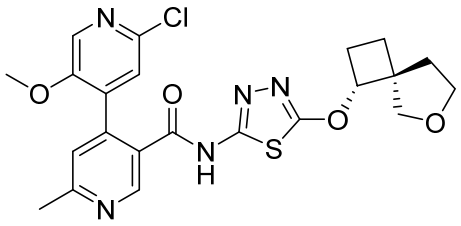
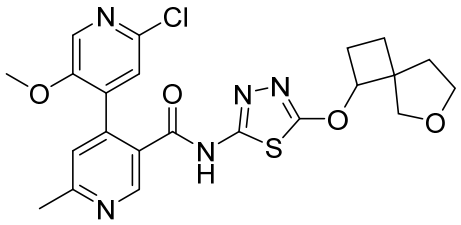
	bipiridina]-3-carboxamida	3,14 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 4H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,06 – 1,88 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H)	
Ejemplo 284	 2'-bromo-N-(5-(((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica se determinó por cristalografía de rayos X.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{22}BrN_5O_4S$) $(M)^+$, 520,4; encontrado, 520,0.
Ejemplo 285	 2'-cloro-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-[2,4'-bipiridina]-4-carboxamida.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,44 (s,	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 392,06; hallado, 392,0.

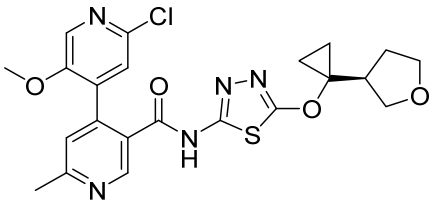
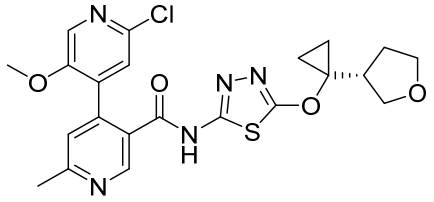
		3H).	
Ejemplo 286	 4-amino-2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	NMR ^{1}H (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 7,34 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,6 Hz) , 6,60 (d, 1H, *J*=2,4 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}ClN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 392,1, hallado 392,1.
Ejemplo 287	 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-N-(5-(1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)ciclopropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (q, *J* = 7,60 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 2,80 Hz, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,61-	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 486,16; hallado, 486,0.

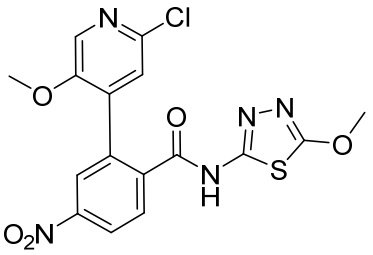
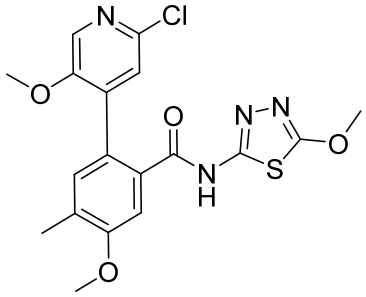
		1,50 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H),	
Ejemplo 288	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)ciclopropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4' -bipiridina]-3-carboxamida	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,98 (brs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,12-1,05 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.
Ejemplo 289	 2'-cloro-2-ciano-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,39 (brs, 1H), 9,01 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,73 (s,	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{11}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 403,04; encontrado, 403,0

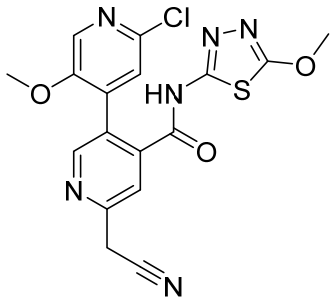
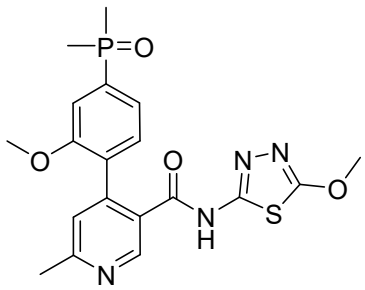
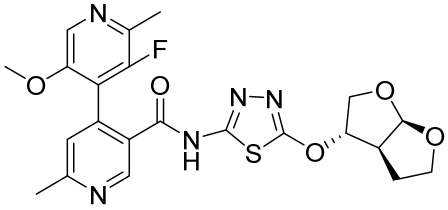
		3H).	
Ejemplo 290	 2'-cloro-6-ciano-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,24 (brs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{11}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 403,04; encontrado, 403,0
Ejemplo 291	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	NMR ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,73 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, *J*=1,2, 7,6 Hz), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,6 -7,6 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, *J*=1,0, 7,3 Hz), 7,44 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}ClN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 377,0, hallado 377,1.

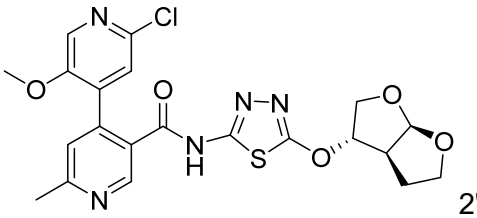
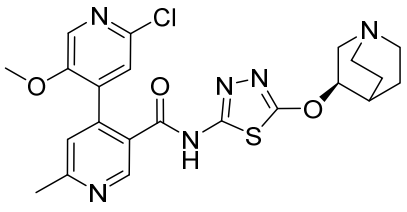
Ejemplo 292	 rac-N-(5-(((1S,4S)-6-oxaspiro[3.4]octan-1-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,64-3,52 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.
Ejemplo 293	 3'-fluoro-5'-metoxi-2',6-dimetil-N-(5-(1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)ciclopropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	NMR 1H (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,06 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (q, *J* = 7,60 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 2,80 Hz, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,60-	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{24}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 486,16; hallado, 486,2.

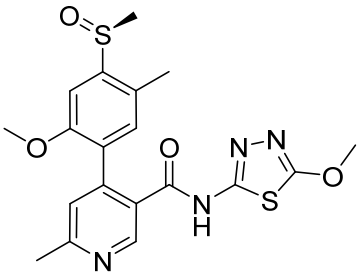
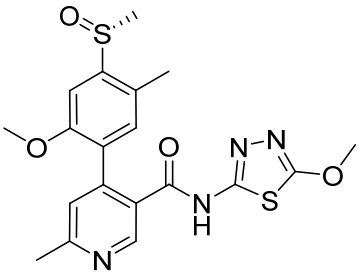
		1,50 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H),	
Ejemplo 295	 rac-N-(5-(((1R,4S)-6-oxaspiro[3.4]octan-1-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.
Ejemplo 296	 N-(5-((6-oxaspiro[3.4]octan-1-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida		MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.

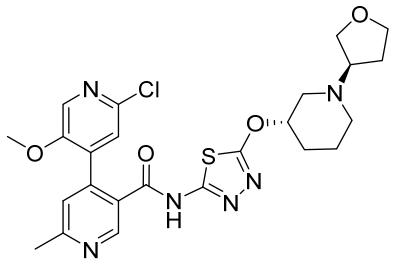
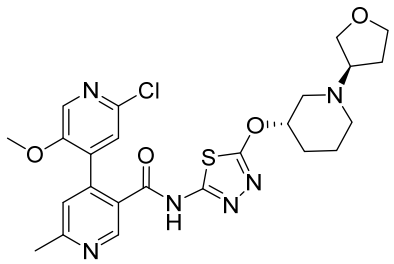
Ejemplo 297	 (S)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)ciclopropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,05 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.
Ejemplo 299	 (R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)ciclopropoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,98 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,13-	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,12; hallado, 488,0.

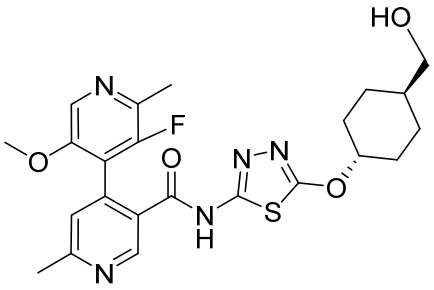
		1,05 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 2H).	
Ejemplo 300	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-nitrobenzamida	NMR ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,09 (br s, 1H), 8,42 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,6 Hz), 8,29 (d, 1H, *J*=2,4 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 7,62 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,63 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 422,0, hallado 422,1.
Ejemplo 301	 2-(2-cloro-5-metoxipiridin-4-il)-5-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-metilbenzamida	NMR ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, *J*=1,0 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}ClN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 421,1, hallado 421,1.

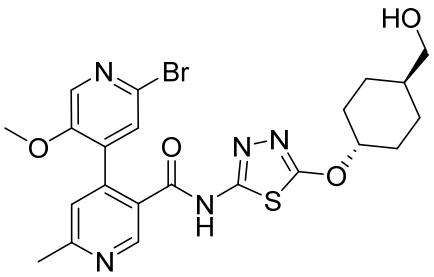
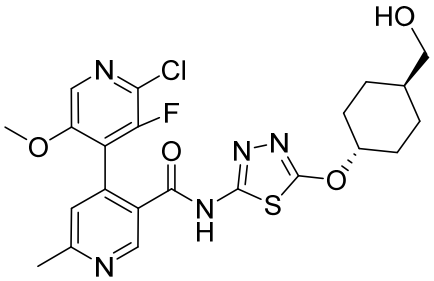
Ejemplo 302	 2'-cloro-6-(cianometil)-5'-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[3,4'-bipiridina]-4-carboxamida	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,08 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}ClN_6O_3S$) $(M+1)^+$, 417,05; hallado, 417,0.
Ejemplo 303	 4-(4-(dimetilfosforil)-2-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,82 (brs, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68 (s, 3H)	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{21}N_4O_4PS$) $(M+1)^+$, 433,11; encontrado, 433,2
Ejemplo 304	 3'-fluoro-N-(5-(((3S,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 – 12,89 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,04 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,84 – 3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,58	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{22}FN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 488,1, hallado 488,1.

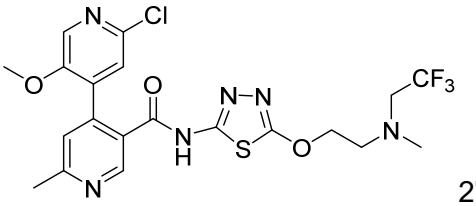
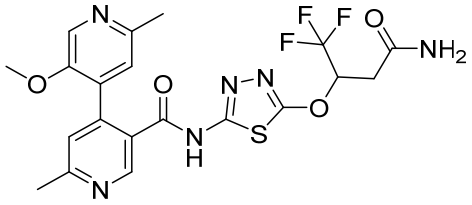
		(s , 3H), 2,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,95 (ddt, *J* = 13,1, 6,6, 3,4 Hz, 1H)	
Ejemplo 305	 2'-cloro-N-(5-(((3S,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 – 12,76 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,85 – 3,69 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,95 (ddt, *J* = 13,1, 6,6, 3,4 Hz, 1H)	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{20}ClN_5O_5S$) $(M+1)^+$, 490,1, hallado 490,1.
Ejemplo 306	 (R)-2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(quinuclidin-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-	NMR 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,59 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,86 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 2,00 - 2,13	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClN_6O_3S$)$(M+1)^+$, 487,1; encontrado, 487,0, 489,0

	carboxamida.	(m, 1 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,89 - 3,14 (m, 5 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 5,05 - 5,17 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 8,03 - 8,09 (m, 1 H), 8,79 - 8,85 (m, 1 H)	
Ejemplo 307	 (S)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxi-5-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,72 (brs, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}N_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 433,10; encontrado, 433,0
Ejemplo 308	 (R)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(2-metoxi-5-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-6-metilnicotinamida. No se determinó la estereoquímica.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,83 (brs, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}N_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 433,10; encontrado, 433,1

Ejemplo 309	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((S)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica se determinó usando VCD.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,91 (dt , 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,59 (s, 4H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,82 – 1,65 (m , 2H), 1,63 – 1,44 (m, 2H)	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{27}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 531,0, hallado 531,1
Ejemplo 310	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(((S)-1-((S)-tetrahidrofurano-3-il)piperidin-3-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica se determinó utilizando VCD.	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,00 – 4,86 (m, 1H), 3,78 (td, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 3,74 – 3,69 (m, 1H),	MS (ESI) calculada para ($C_{24}H_{27}ClN_6O_4S$) $(M+1)^+$, 531,0, hallado 531,1

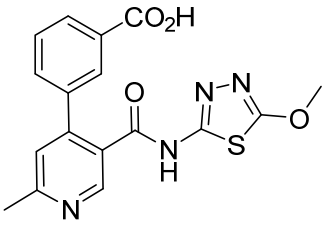
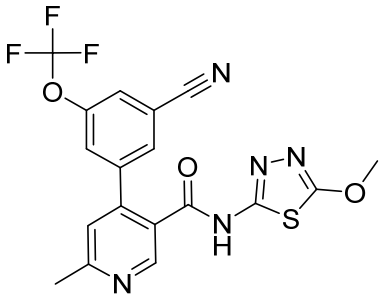
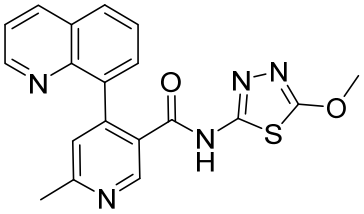
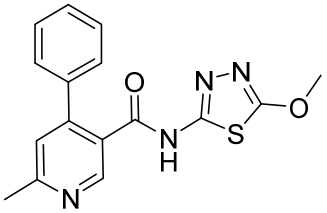
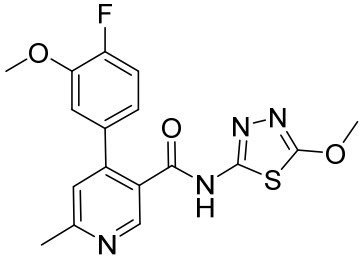
		3,63 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,41 – 2,16 (m, 2H), 2,08 – 1,89 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,42 (m, 2H)	
Ejemplo 314	 3'-fluoro-N-(5-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica relativa se determinó como material de partida utilizado en la síntesis con estereoquímica relativa conocida.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d, J = 2,80 Hz, 3H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 3H), 1,10-0,98 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{23}H_{26}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 488,18; hallado, 488,2.

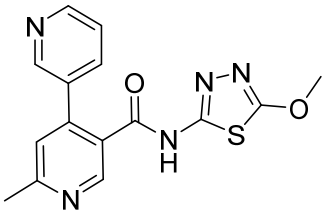
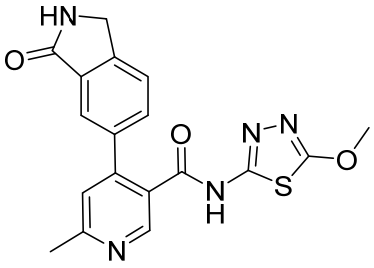
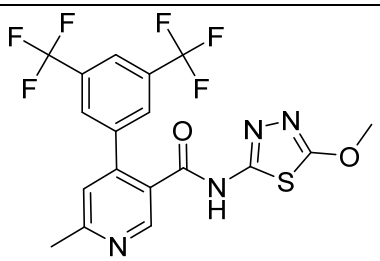
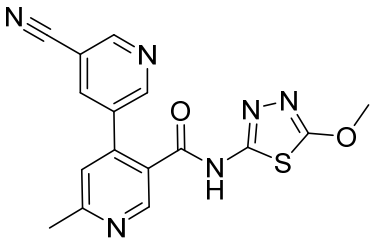
Ejemplo 315,	 2'-bromo-N-(5-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica relativa se determinó como material de partida utilizado en la síntesis con estereoquímica relativa conocida.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,20 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 5,20 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,11-0,98 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{24}BrN_5O_4S$) $(M+1)^+$, 534,08; valor hallado, 534,0.
Ejemplo 316	 2'-cloro-3'-fluoro-N-(5-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi -6-metil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida. La estereoquímica relativa se determinó como material de partida utilizado en la síntesis con estereoquímica relativa conocida.	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 13,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H).	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{23}ClFN_5O_4$) (M + 1)$^+$, 508,12; hallado 508,1.

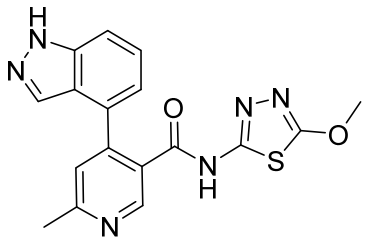
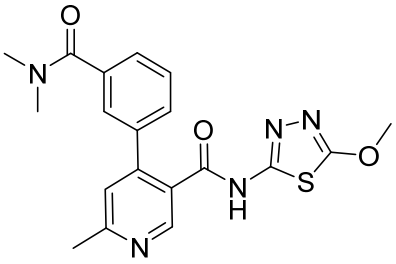
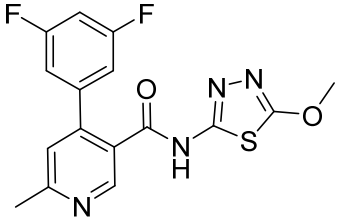
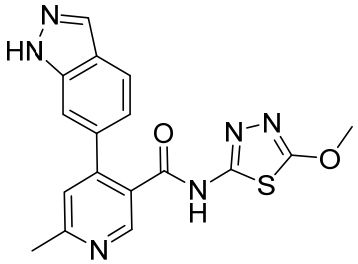
Ejemplo 317	 2'-cloro-5'-metoxi-6-metil-N-(5-(2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)etoxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il) -[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida	NMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,22 – 3,16 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 517,1; hallado, 517,2,
Ejemplo 324	 N-(5-((4-amino-1,1,1-trifluoro-4-oxobutan-2-il)oxi)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5'-metoxi-2',6-dimetil-[4,4'-bipiridina]-3-carboxamida.	NMR ^{1}H (700 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,48 (br s, 1 H), 12,31 - 12,86 (m, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,40 (s , 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,42 - 6,46 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 2,60 (s, 5 H), 2,48 (s, 3 H).	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}F_3N_6O_4S$) $(M+1)^+$, 497,47, encontrado 497,2

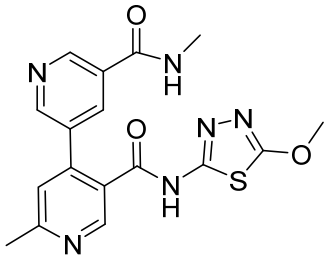
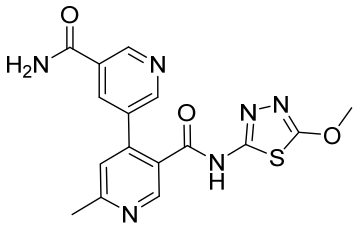
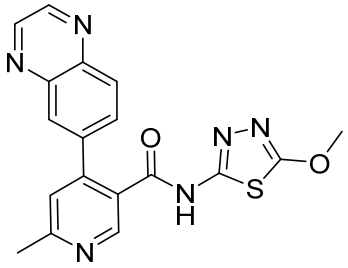
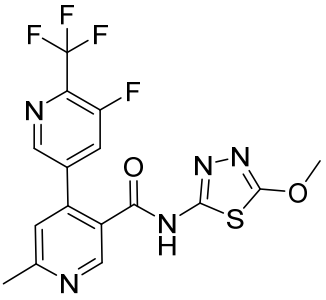
Siguiendo procedimientos similares al procedimiento de acoplamiento catalizado por paladio descrito en el Ejemplo 377, Paso 3, se sintetizaron los siguientes ejemplos.

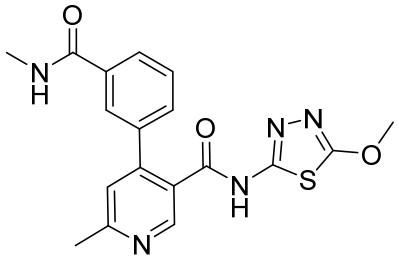
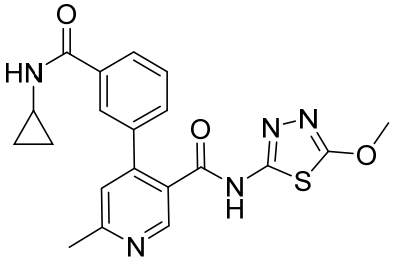
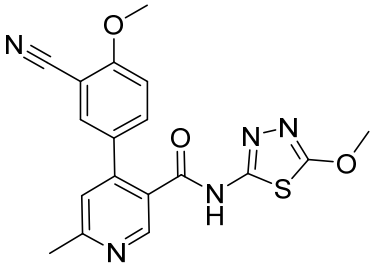
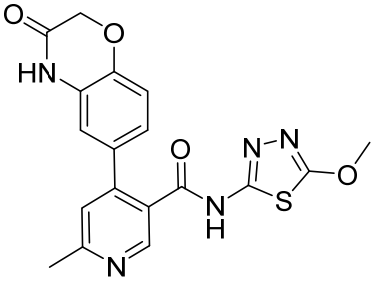
Ejemplo	Estructura/nombre	LCMS

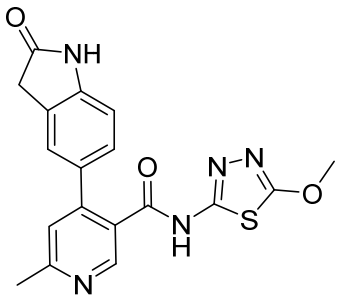
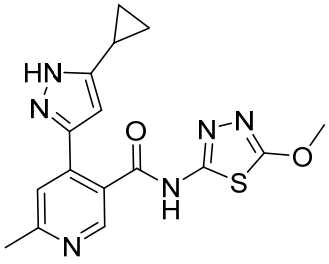
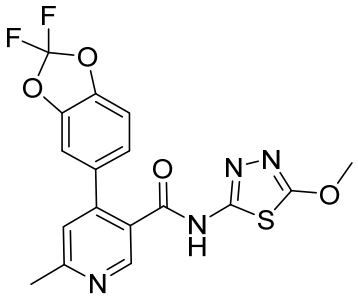
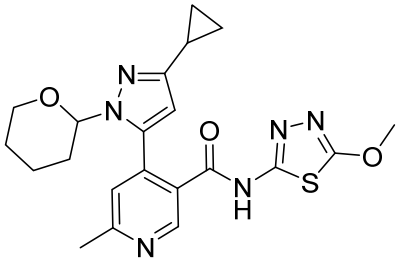
Ejemplo 326	 ácido 3-(5-((5-Metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoico	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 371,1; hallado, 371,1.
Ejemplo 327	 4-[3-ciano-5-(trifluorometoxi)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{18}H_{12}F_3N_5O_3S$) $[M + 1]^+$ 436,1; hallado 436,1.
Ejemplo 328	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinolin-8-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 378,1, hallado 378,0.
Ejemplo 329	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-fenilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}N_4O_2S$) $(M + 1)^+$, 327,1, hallado, 327,1
Ejemplo 330	 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+Na)^+$, 397,1 hallado 397,2 $[M+Na]^+$

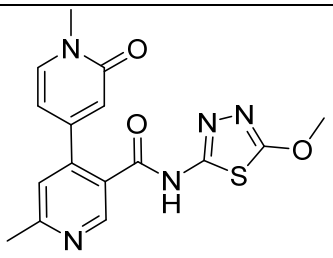
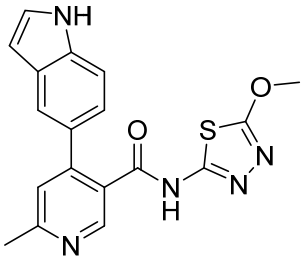
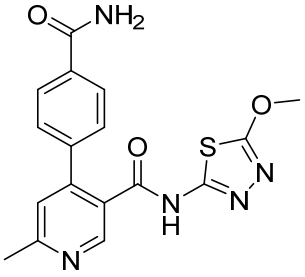
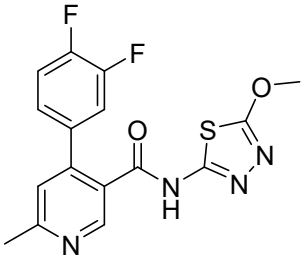
	6-metilpiridina-3-carboxamida	
Ejemplo 331	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 328,1, hallado 328,2.
Ejemplo 332	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 328,1, hallado 328,1.
Ejemplo 333	 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{18}H_{12}F_6N_4O_2S$) $[M + 1]^+$ 463,1, hallado 463,2.
Ejemplo 334	 5-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 353,1, hallado 353,1.

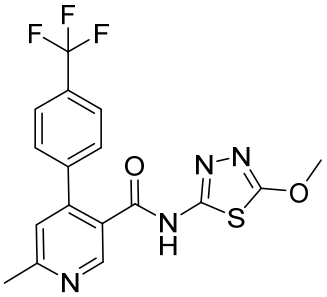
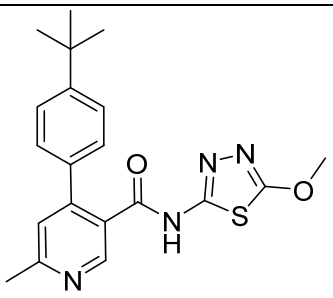
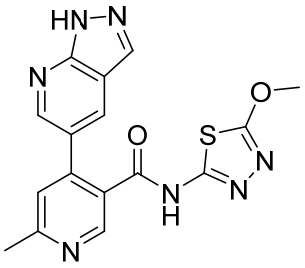
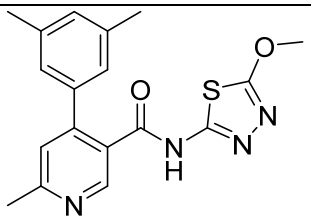
Ejemplo 335	 4-(1H-indazol-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,1.
Ejemplo 336	 4-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 398,1, hallado 398,2.
Ejemplo 337	 4-(3,5-difluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}F_2N4O2S$) $(M+1)^+$, 363,1, hallado 363,1.
Ejemplo 338	 4-(1H-indazol-6-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,1.

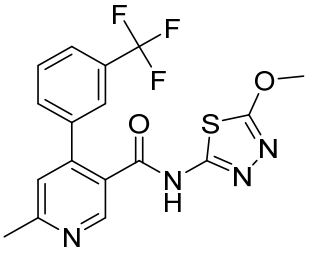
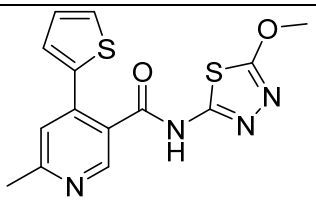
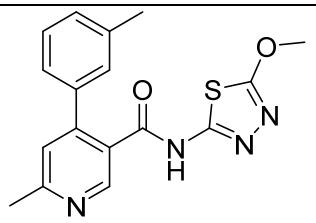
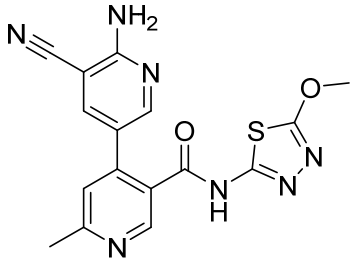
Ejemplo 339	 N3'-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N5,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3',5-dicarboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 385,1, hallado 385,1.
Ejemplo 340	 N3'-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3',5-dicarboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 371,1, hallado 371,1.
Ejemplo 341	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinoxalin-6-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 379,1, hallado 379,1.
Ejemplo 342	 5-fluoro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-6-(trifluorometil)-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{11}F_4N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 414,1, hallado 414,1.

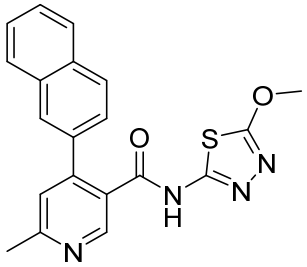
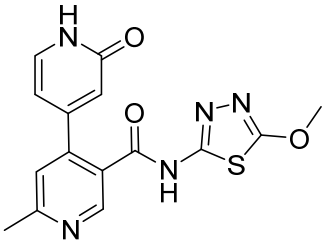
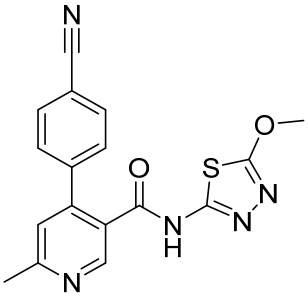
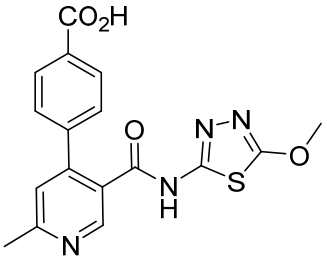
Ejemplo 343	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,1.
Ejemplo 344	 4-[3(ciclopropilcarbamoil)fenil] -N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 410,1, hallado 410,1.
Ejemplo 345	 4-(3-ciano-4-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 382,1, hallado 382,0.
Ejemplo 346	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 398,1, hallado 398,1.

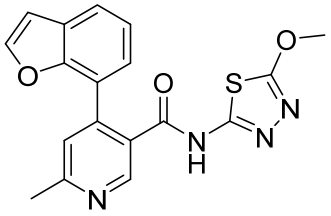
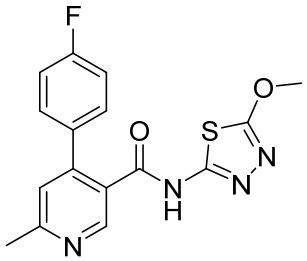
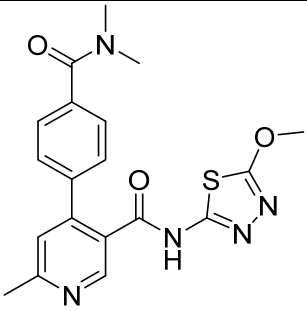
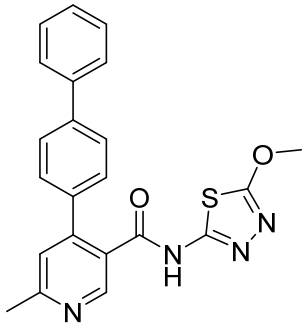
Ejemplo 347	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 382,1, hallado 382,1.
Ejemplo 348	 4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 357,1, hallado 357,1.
Ejemplo 349	 4-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{12}F_2N_4O_4S$) $[M + 1]^+$ 407,1, hallado 407,0.
Ejemplo 350	 4-(3-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{24}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 441,1 , hallado 441,1.

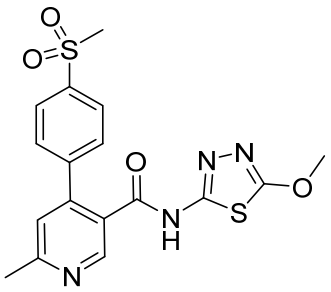
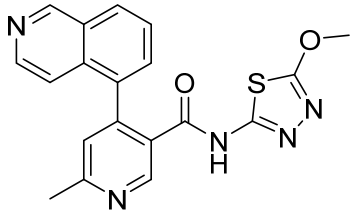
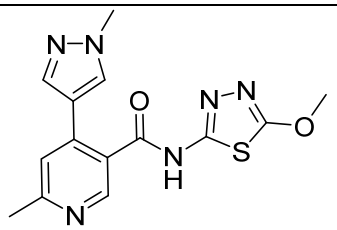
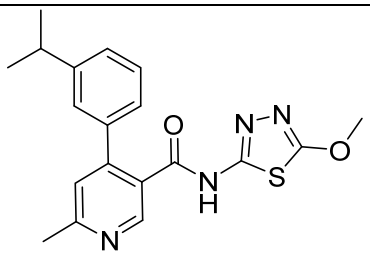
Ejemplo 351	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1',6-dimetil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 358,1, hallado 358,1.
Ejemplo 352	 4-(1H-indol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 366,1, hallado 366,1.
Ejemplo 353	 4-(4-carbamoilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 370,1, hallado 370,1.
Ejemplo 354	 4-(3,4-difluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{16}H_{12}F_2N_4O_2S$) $[M + 1]^+$ 363,1, hallado 363,1.

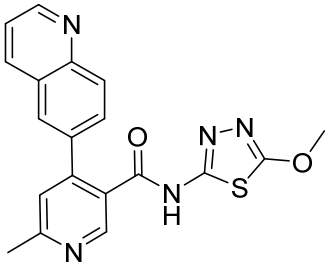
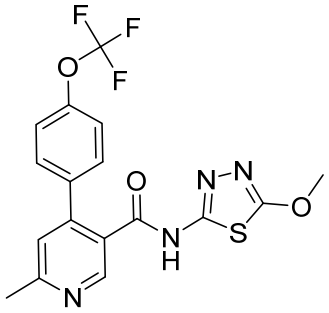
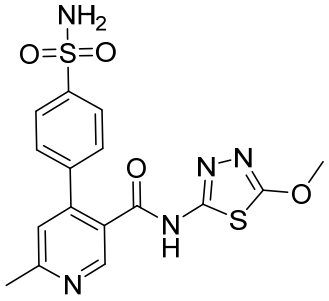
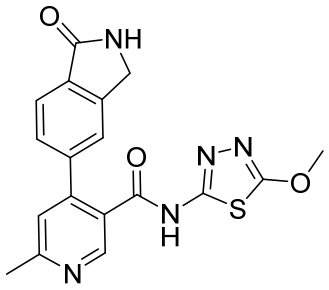
Ejemplo 355	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-metil4-(4-(trifluorometil) fenil) nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}F_3N_4O_2S$) $(M+Na)^+$, 417,1 , hallado 417,0.
Ejemplo 356	 4-(4-(*tert*-butil)fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{22}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 383,2, hallado 383,2.
Ejemplo 357	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 368,1, hallado 368,1.
Ejemplo 358	 4-(3,5-dimetilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 355,1, hallado 355,2.

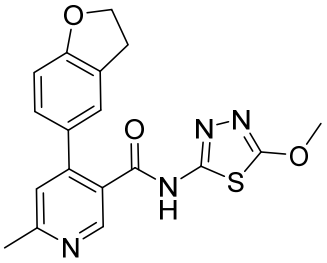
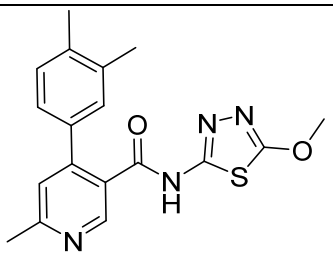
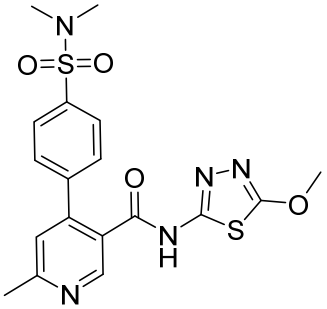
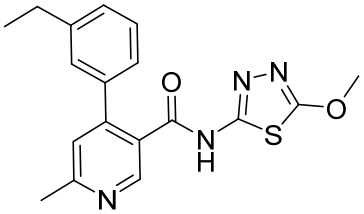
Ejemplo 359	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{13}F_3N_4O_2S$) $[M + 1]^+$ 395,1, hallado 395,2.
Ejemplo 360	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(tiofen-2-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{13}N_4O_2S_2$) $(M+1)^+$, 333,0, hallado 333,1.
Ejemplo 361	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(3-metilfenil) pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 341,1, hallado 341,1.
Ejemplo 362	 6-amino-5-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 368,1, hallado 368,1.

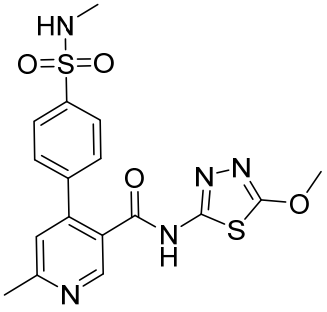
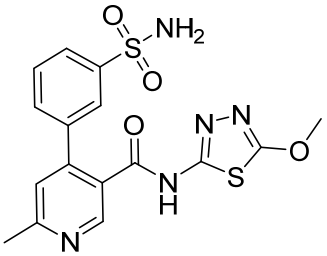
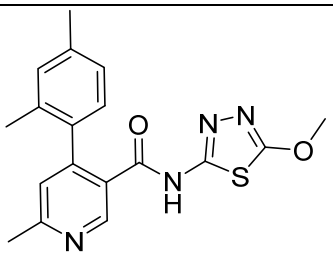
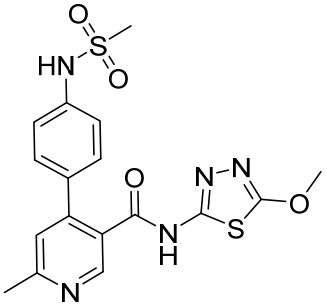
Ejemplo 363	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(naftalina-2-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{16}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 377,1, hallado 377,1.
Ejemplo 364	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{13}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 344,1, hallado 344,2.
Ejemplo 365	 4-(4-cianofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 352,1, hallado 352,1.
Ejemplo 366	 ácido 4-(5-((5-Metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoico	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 371,1, hallado 371,1.

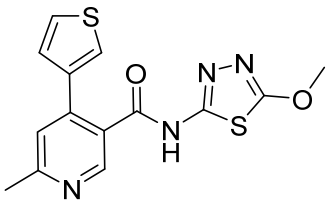
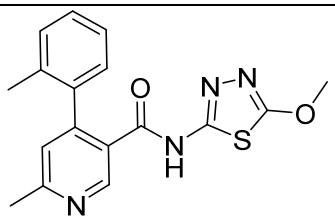
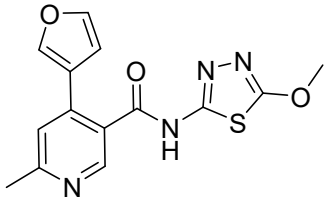
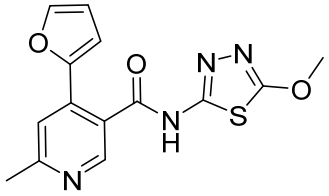
Ejemplo 367	 4-(1-benzofuran-7-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,1.
Ejemplo 368	 4-(4-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}FN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 345,1; hallado 345,1.
Ejemplo 369	 4-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 398,1, hallado 398,2.
Ejemplo 370	 4-{[1,1'-bifenil]-4-il}-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{22}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 403,1, hallado 403,2.

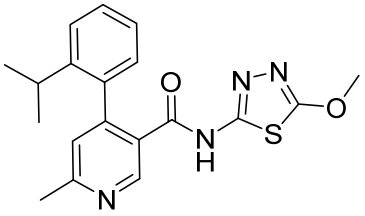
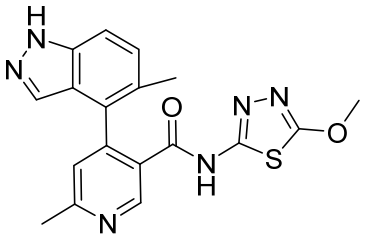
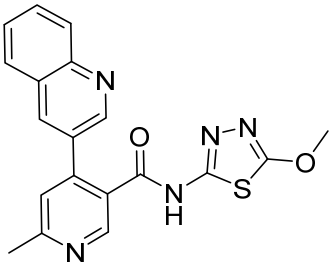
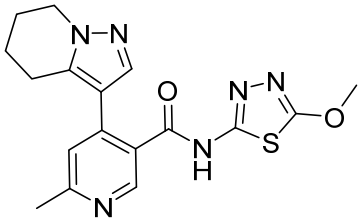
Ejemplo 371	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(4-(metilsulfonil) fenil)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$) $(M + 1)^+$, 405,1, hallado, 405,1
Ejemplo 372	 4-(isoquinolin-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 378,1, hallado 378,1.
Ejemplo 373	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 331,1, hallado 331,1.
Ejemplo 374	 4-(3-isopropilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 369,1, hallado 369,2.

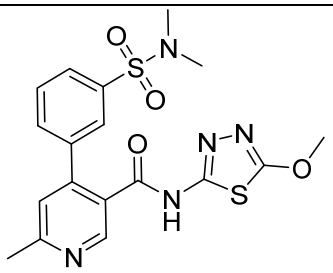
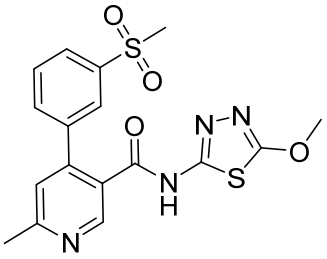
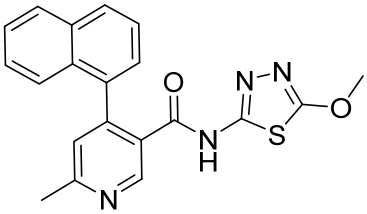
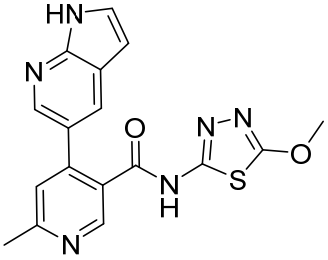
Ejemplo 375	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinolin-6-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 378,1, hallado 378,1.
Ejemplo 376	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{13}F_3N_4O_3S$) $[M + 1]^+$ 411,1, hallado 411,1.
Ejemplo 378	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(4-sulfamoilfenil)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_4S_2$) $(M + 1)^+$, 406,1, hallado, 406,1
Ejemplo 379	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 382,1, hallado 382,1.

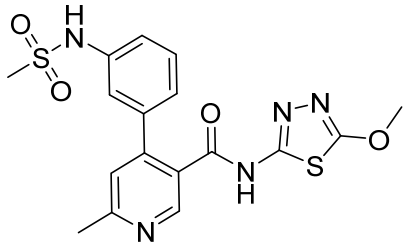
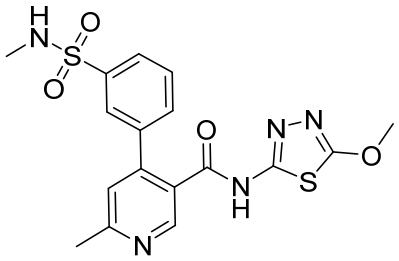
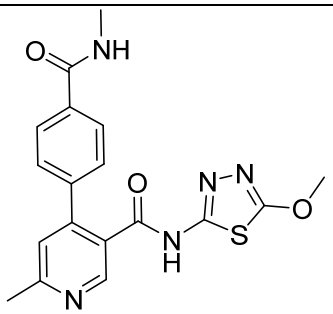
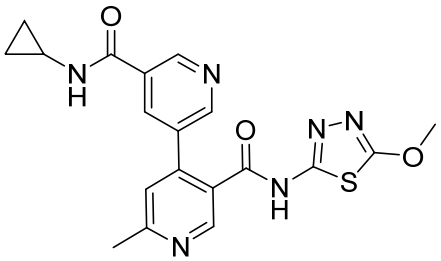
Ejemplo 380	 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 369,1, hallado 369,1.
Ejemplo 381	 4-(3,4-dimetilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 355,1, hallado 355,2.
Ejemplo 382	 4-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 434,1, hallado 434,0.
Ejemplo 383	 4-(3-etilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 355,1, hallado 355,0.

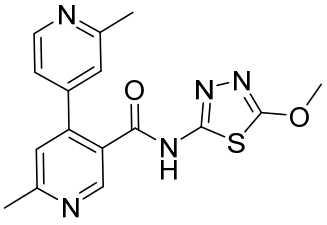
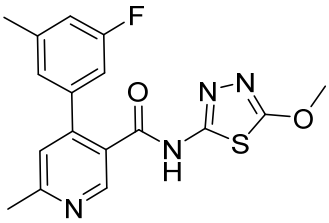
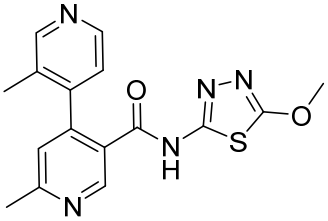
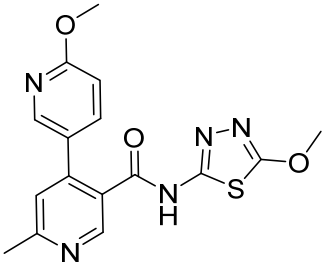
Ejemplo 384	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[4-(metilsulfamoil)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 420,1, hallado 420,1.
Ejemplo 385	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(3-sulfamoilfenil)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 406,1, hallado 406,0.
Ejemplo 386	 4-(2,4-dimetilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 355,1, hallado 355,1.
Ejemplo 387	 4-(4-metanosulfonamidofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 420,1, hallado 420,1.

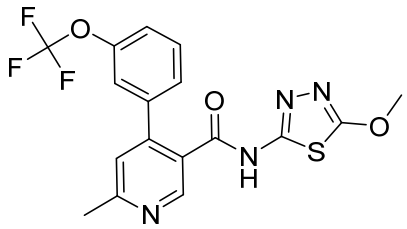
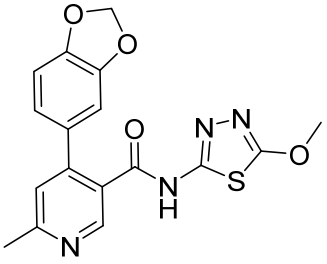
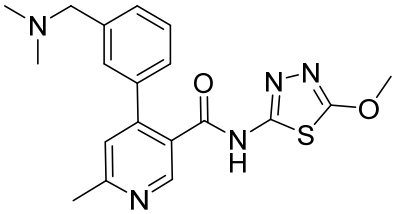
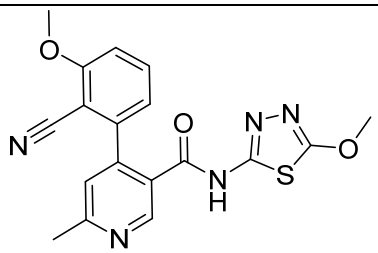
Ejemplo 388	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(tiofen-3-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}N_4O_2S_2$) $(M+1)^+$, 333,0, hallado 333,1.
Ejemplo 389	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(2-metilfenil)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 341,1, hallado 341,1.
Ejemplo 390	 4-(furan-3-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 317,1, hallado 317,1.
Ejemplo 391	 4-(furan-2-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{14}H_{12}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 317,1, hallado 317,0.

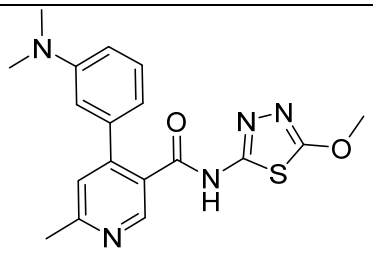
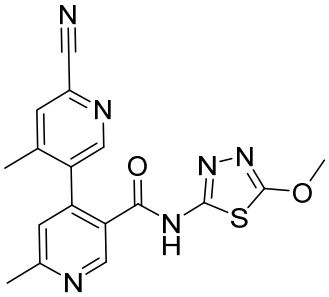
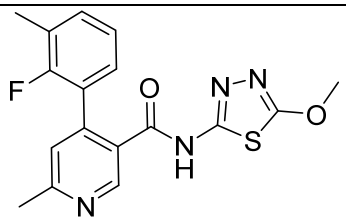
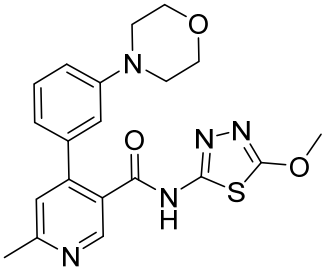
Ejemplo 392	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[2-(propan-2-il)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 369,1, hallado 369,2.
Ejemplo 393	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(5-metil-1H-indazol-4-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 381,1, hallado 381,1.
Ejemplo 394	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinolin-3-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 378,1, hallado 378,0.
Ejemplo 395	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-{4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{18}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 371,1, hallado 371,1.

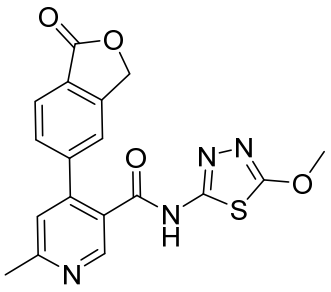
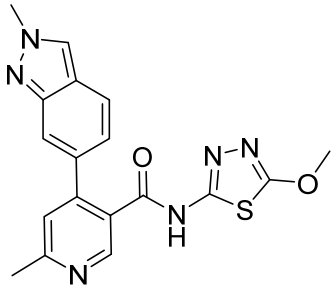
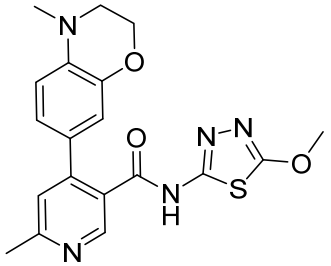
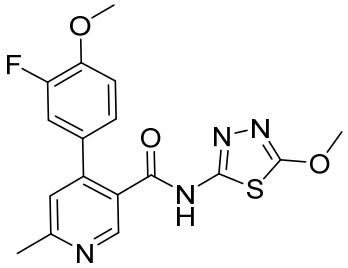
Ejemplo 396	 4-[3-(dimetilsulfamoil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 434,1, hallado 434,1.
Ejemplo 397	 4-(3-metanosulfonilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$) $(M+1)^+$, 405,1, hallado 405,0.
Ejemplo 398	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(naftalina-1-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{16}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 377,1, hallado 377,1.
Ejemplo 399	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,0.

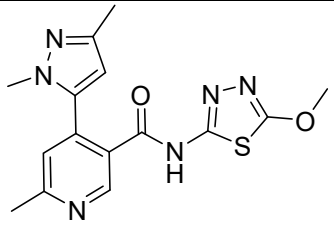
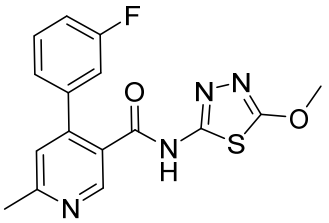
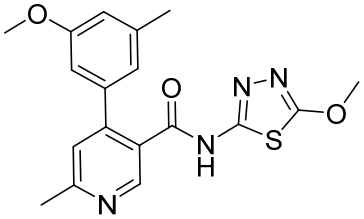
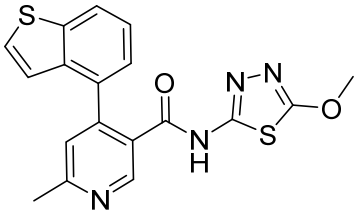
Ejemplo 400	 4-(3-metanosulfonamidofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 420,1, hallado 420,1.
Ejemplo 401	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(metilsulfamoil)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 420,1, hallado 420,1.
Ejemplo 402	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[4-(metilcarbamoil)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,1.
Ejemplo 403	 N5-ciclopropil-N3'-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3',5-dicarboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{18}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 411,1, hallado 411,2.

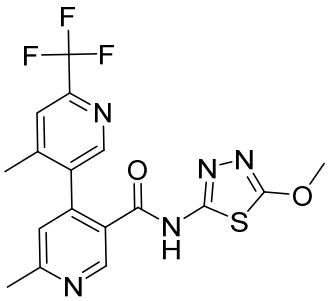
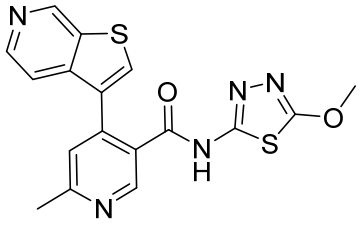
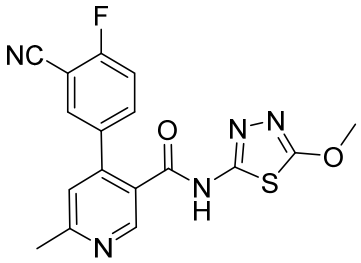
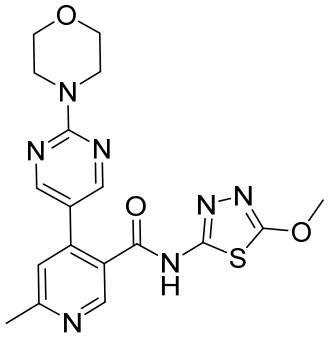
Ejemplo 404	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6-dimetil-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 342,1, hallado 342,0.
Ejemplo 405	 4-(3-fluoro-5-metilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 359,1; hallado 359,0.
Ejemplo 406	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3',6-dimetil-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 342,1, hallado 342,0.
Ejemplo 407	 6-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 358,1, hallado 358,0.

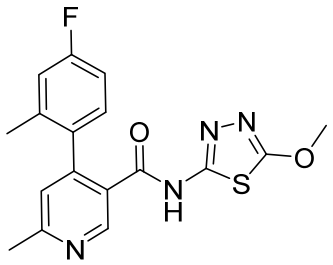
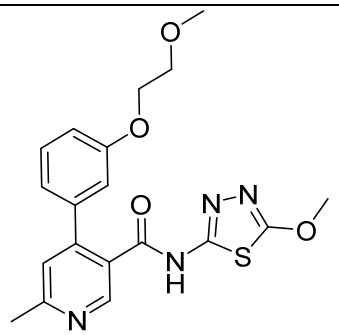
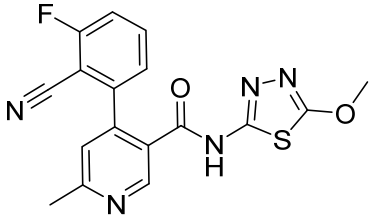
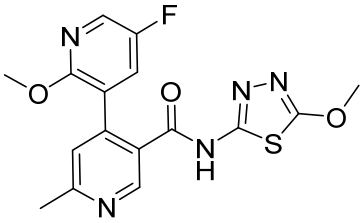
Ejemplo 408	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{13}F_3N_4O_3S$) $[M + 1]^+$ 411,1, hallado 411,1.
Ejemplo 409	 4-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 371,1, hallado 371,1.
Ejemplo 410	 4-(3-((dimetilamino)metil) fenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6 metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{21}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,2 .
Ejemplo 411	 4-(2-ciano-3-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 382,1, hallado 382,0.

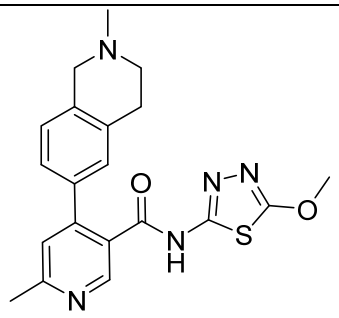
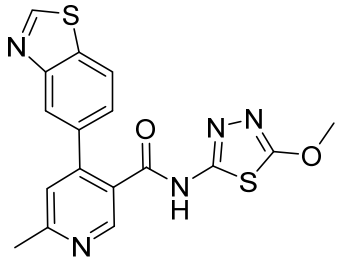
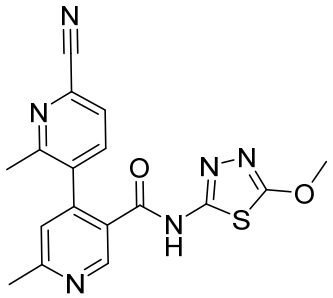
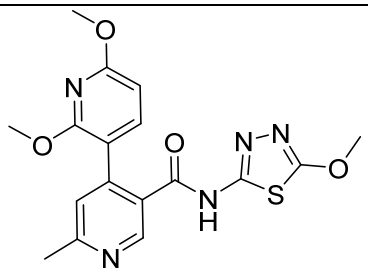
Ejemplo 412	 4-[3-(dimetilamino)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 370,1, hallado 370,1.
Ejemplo 413	 6-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,1.
Ejemplo 414	 4-(2-fluoro-3-metilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 359,1; hallado 359,1.
Ejemplo 415	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(morfolin-4-il)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{21}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 412,1, hallado 412,2.

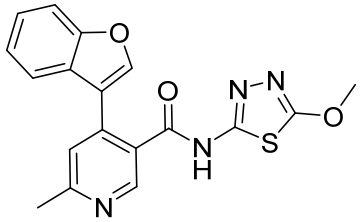
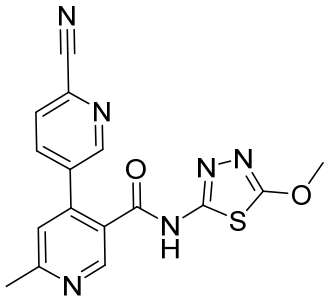
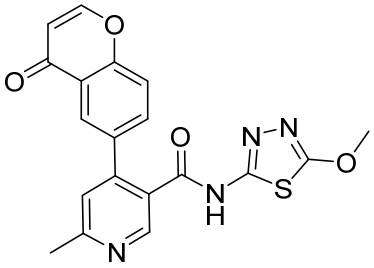
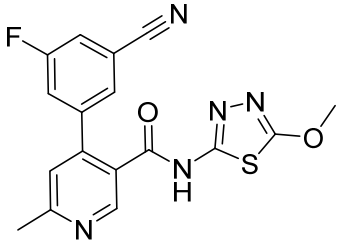
Ejemplo 416	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 383,1, hallado 383,1.
Ejemplo 417	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 381,1, hallado 381,1.
Ejemplo 418	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 398,1, hallado 398,2.
Ejemplo 419	 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+Na)^+$, 397,1, hallado 397,1.

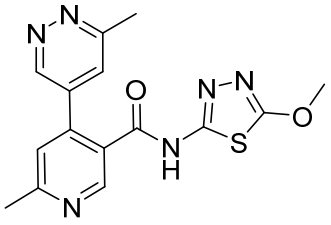
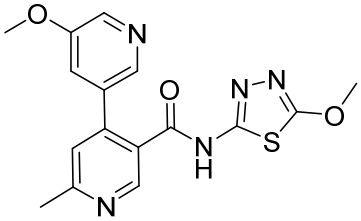
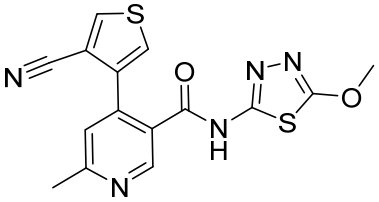
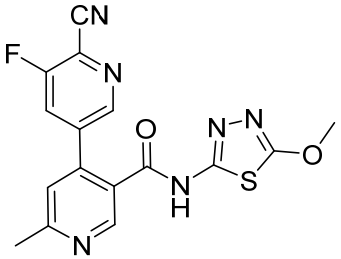
Ejemplo 420	 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 345,1, hallado 345,2.
Ejemplo 421	 4-(3-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{13}FN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 345,1; hallado 345,1.
Ejemplo 422	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-metoxi-5-metilfenil)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 371,1, hallado 371,2.
Ejemplo 423	 4-(1-benzotiofen-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_4O_2S_2$) $(M+1)^+$, 383,1, hallado 383,1.

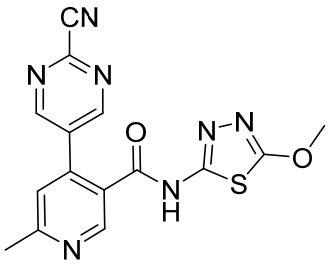
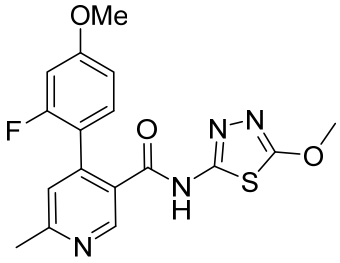
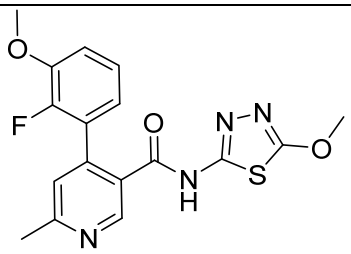
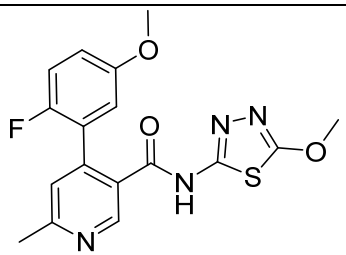
Ejemplo 424	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4,6'-dimetil-6-(trifluorometil)-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{14}F_3N_5O_2S$) $[M + 1]^+$ 410,1, hallado 410,2.
Ejemplo 425	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-{tieno[2,3-c]piridin-3-il}pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S_2$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,1.
Ejemplo 426	 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{12}FN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 370,1; hallado 370,1.
Ejemplo 427	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{19}N_7O_3S$) $(M+1)^+$, 414,1, hallado 414,2.

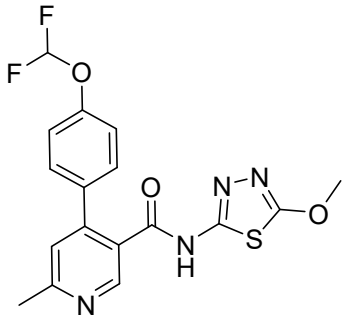
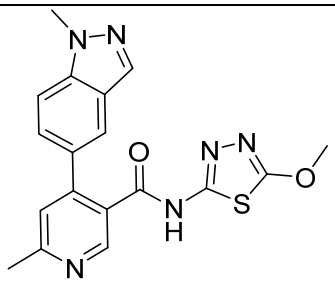
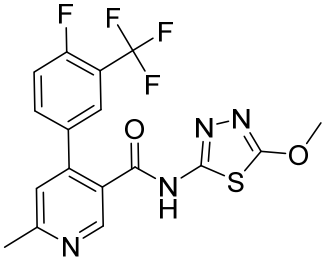
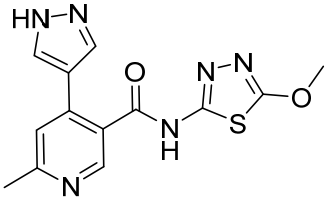
Ejemplo 428	 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_2S$) $(M+1)^+$, 359,1; hallado 359,1.
Ejemplo 429	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{20}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 401,1, hallado 401,2.
Ejemplo 430	 4-(2-ciano-3-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{12}FN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 370,1; hallado 370,1.
Ejemplo 431	 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}FN_5O_3S$) $(M+1)^+$, 376,1; hallado 376,1.

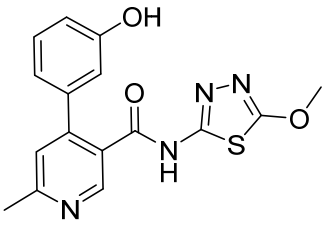
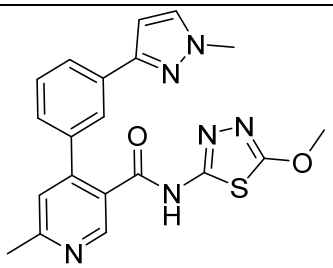
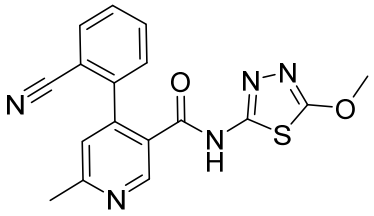
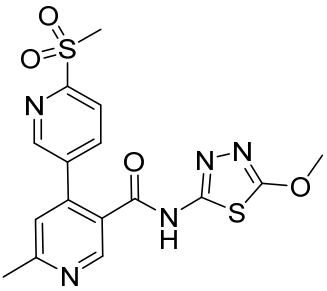
Ejemplo 432	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{21}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 396,2, hallado 396,2.
Ejemplo 433	 4-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S_2$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,1.
Ejemplo 434	 6-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,1.
Ejemplo 435	 2,6-dimetoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_4S$) $(M+1)^+$, 388,1, hallado 388,1.

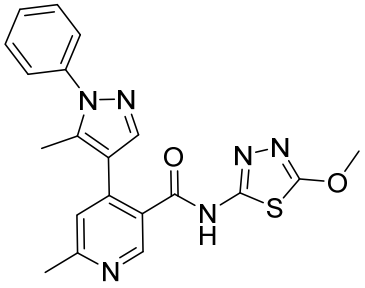
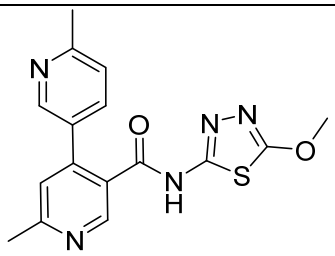
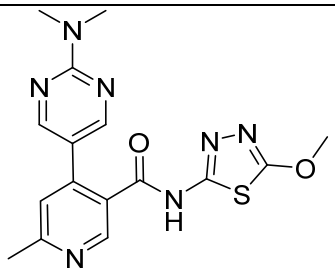
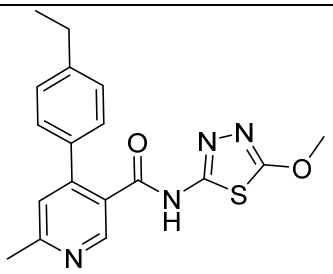
Ejemplo 436	 4-(1-benzofuran-3-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,0.
Ejemplo 437	 6-ciano-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 353,1, hallado 353,0.
Ejemplo 438	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(4-oxo-4H-cromen-6-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{14}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 395,1, hallado 395,1.
Ejemplo 439	 4-(3-ciano-5-fluorofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{12}FN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 370,1; hallado 370,1.

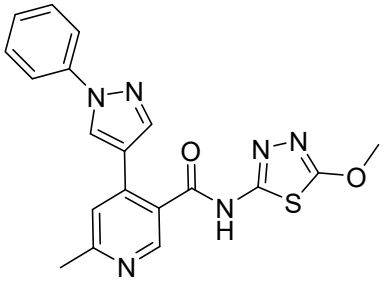
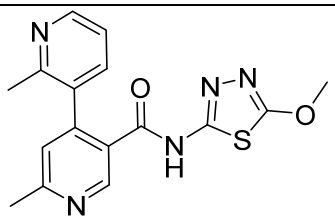
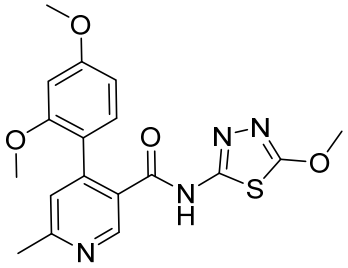
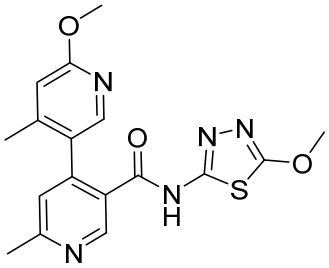
Ejemplo 440	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(6-metilpiridazin-4-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 343,1, hallado 343,1.
Ejemplo 441	 5-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 358,1, hallado 358,1.
Ejemplo 442	 4-(4-cianotiofen-3-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{11}N_5O_2S_2$) $(M+1)^+$, 358,0, hallado 358,1.
Ejemplo 443	 6-ciano-5-fluoro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{11}FN_6O_2S$) $(M+1)^+$, 371,1; hallado 371,1.

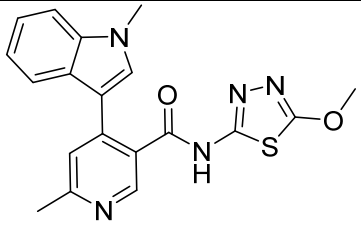
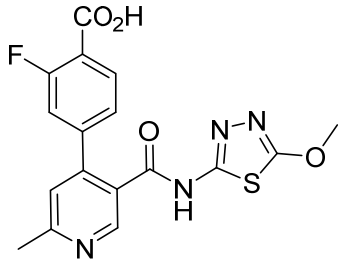
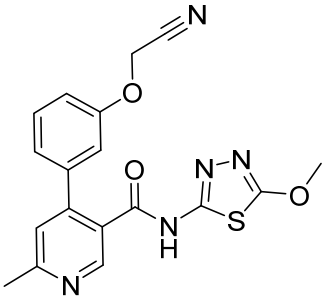
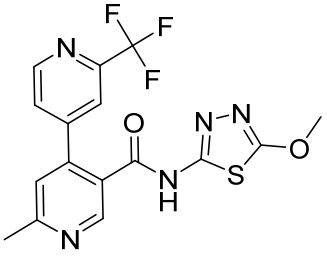
Ejemplo 444	 4-(2-cianopirimidin-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{11}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 354,1, hallado 354,1.
Ejemplo 445	 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 375,1; hallado 375,1.
Ejemplo 446	 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 375,1; hallado 375,1.
Ejemplo 447	 4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpiridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}FN_4O_3S$) $(M+1)^+$, 375,1; hallado 375,2.

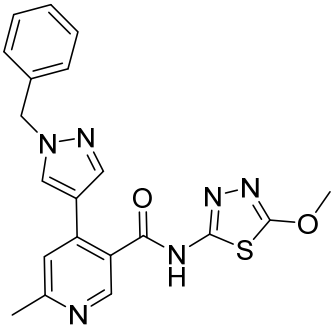
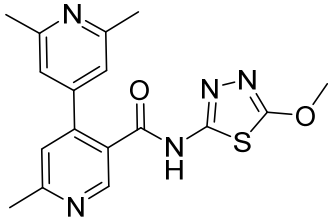
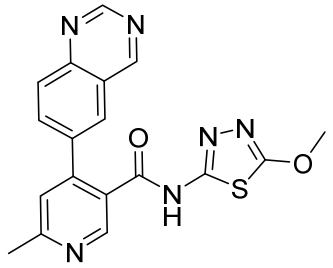
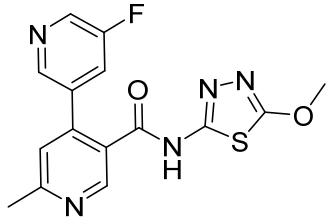
Ejemplo 448	 4-[4-(difluorometoxi)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{14}F_2N_4O_3S$) $[M + 1]^+$ 393,1, hallado 393,1.
Ejemplo 449	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 381,1, hallado 381,2.
Ejemplo 450	 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$) $[M + 1]^+$ 413,1, hallado 413,1.
Ejemplo 451	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1H-pirazol-4-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{13}H_{12}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 317,1, hallado 317,2.

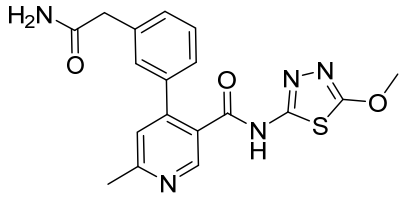
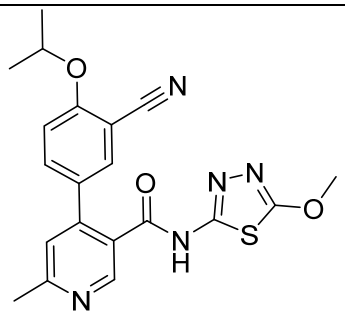
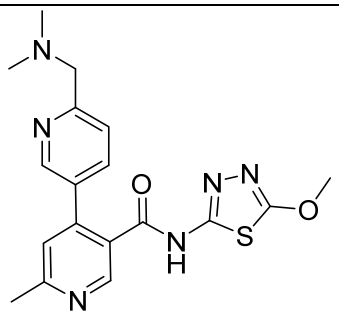
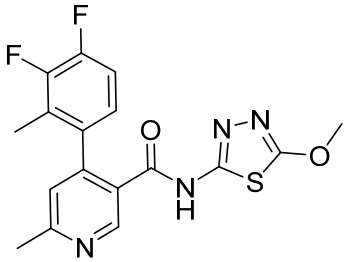
Ejemplo 452	 4-(3-hidroxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{14}N_4O_3S$) $(M+1)^+$, 343,1, hallado 343,1.
Ejemplo 453	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{18}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 407,1, hallado 407,2.
Ejemplo 454	 4-(2-cianofenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 352,1, hallado 352,2.
Ejemplo 455	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-6-(metilsulfonil)-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_4S_2$) $(M+1)^+$, 406,1, hallado 406,1.

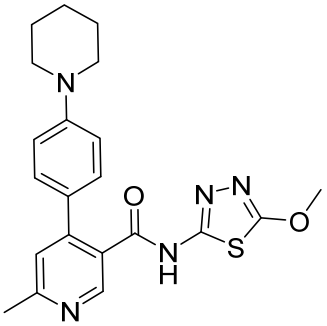
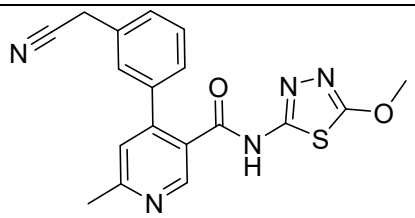
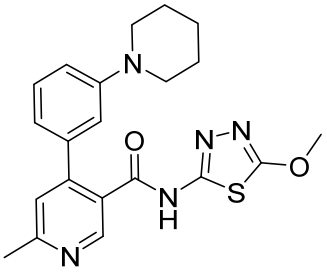
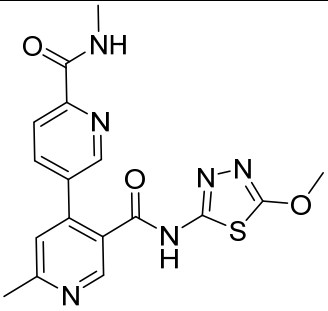
Ejemplo 456	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{18}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 407,1, hallado 407,2.
Ejemplo 457	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 342,1, hallado 342,15.
Ejemplo 458	 4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{17}N_7O_2S$) $(M+1)^+$, 372,1, hallado 372,1.
Ejemplo 459	 4-(4-etilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 355,1, hallado 355,2.

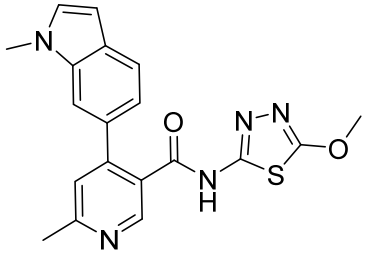
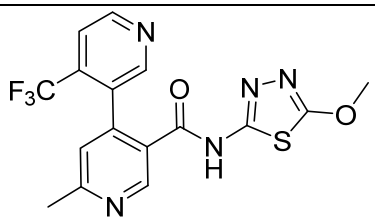
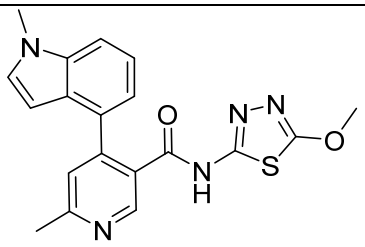
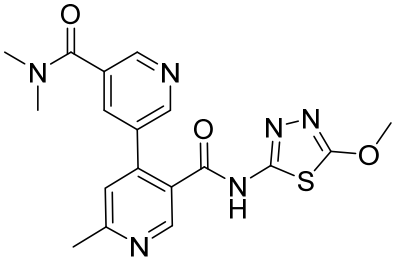
Ejemplo 460	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{16}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 393,1, hallado 393,2.
Ejemplo 461	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 342,1, hallado 342,2.
Ejemplo 462	 4-(2,4-dimetoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_4S$) $(M+1)^+$, 387,1, hallado 387,2.
Ejemplo 463	 6-metoxi-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 372,1, hallado 372,1.

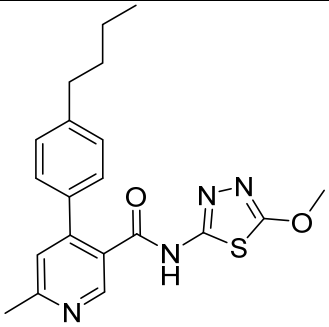
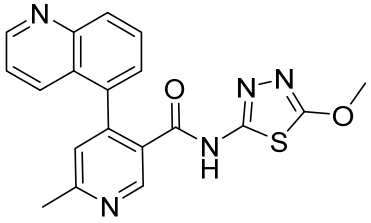
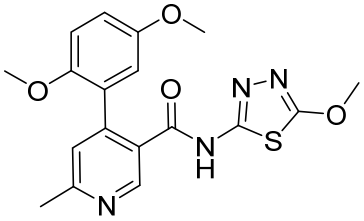
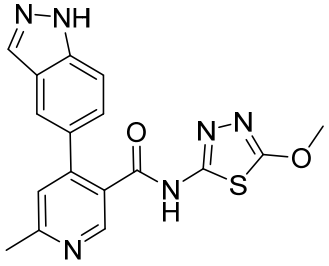
Ejemplo 464	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 380,1, hallado 380,2.
Ejemplo 465	 ácido 2-fluoro-4-(5-((5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpiridin-4-il)benzoico	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{13}FN_4O_4S$) $(M+1)^+$, 389,1; hallado 389,1.
Ejemplo 466	 4-[3-(cianometoxi)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 382,1, hallado 382,1.
Ejemplo 467	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-2'-(trifluorometil)-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS ESI calculada para ($C_{16}H_{12}F_3N_5O_2S$) $[M + 1]^+$ 396,1, hallado 396,1.

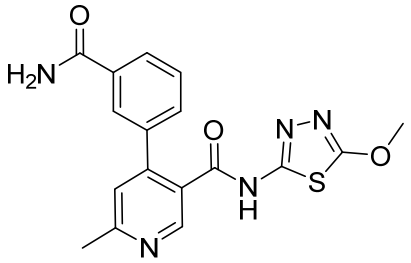
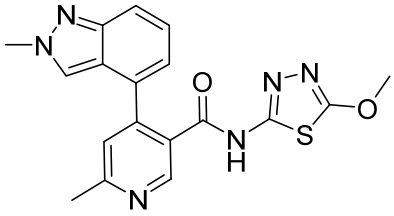
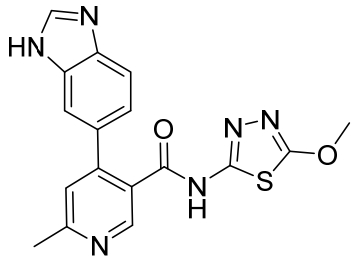
Ejemplo 468	 4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{18}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 407,1, hallado 407,1.
Ejemplo 469	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2',6,6'-trimetil-[4,4'-bipirridina]-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{17}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 356,1, hallado 356,2.
Ejemplo 470	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinazolin-6-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{14}N_6O_2S$) $(M+Na)^+$, 401,1, hallado 401,1
Ejemplo 471	 5-fluoro-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{15}H_{12}FN_5O_2S$) $(M+1)^+$, 346,0, hallado 346,1

Ejemplo 472	 4-[3-(carbamoilmetil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{17}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,2.
Ejemplo 473	 4-[3-ciano-4-(propan-2-iloxi)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{19}N_5O_3S$) $(M+1)^+$, 410,1, hallado 410,2.
Ejemplo 474	 6-((dimetilamino)metil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{20}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 384,1, hallado 384,2.
Ejemplo 475	 4-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}F_2N_4O_2S$) $(M+1)^+$, 377,1, encontrado 377,1

Ejemplo 476	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[4-(piperidin-1-il)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{23}N_5O_2S$) (M + 1)$^+$, 410,2, hallado, 410,2
Ejemplo 477	 4-[3-(cianometil)fenil]-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{15}N_5O_2S$) (M+1)$^+$, 366,1, hallado 366,2.
Ejemplo 478	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-[3-(piperidin-1-il)fenil]pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{21}H_{23}N_5O_2S$) (M + 1)$^+$, 410,2, hallado, 410,2
Ejemplo 479	 N3'-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N6,6'-dimetil-[3,4'-bipirridina]-3',6-dicarboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{16}N_6O_3S$) (M + 1)$^+$, 385,1, hallado, 385,1

Ejemplo 480	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-metil-1H-indol-6-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 380,1, hallado 380,2.
Ejemplo 481	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6'-metil-4-(trifluorometil)-[3,4'-bipirridina]-3'-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{16}H_{12}F_3N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 396,1, encontrado 396,1
Ejemplo 482	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(1-metil-1H-indol-4-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{17}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 380,1, hallado 380,2.
Ejemplo 483	 N3'-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N5,N5,6'-trimetil-[3,4'-bipirridina]-3',5-dicarboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_6O_3S$) $(M+1)^+$, 399,1, hallado, 399,1

Ejemplo 484	 4-(4-butilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{20}H_{22}N_4O_2S$) $(M+Na)^+$, 405,2, hallado 405,2
Ejemplo 485	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(quinolin-5-il)nicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) $(M+1)^+$, 378,1, hallado 378,0.
Ejemplo 486	 4-(2,5-dimetoxifenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{18}N_4O_4S$) (M + 1)$^+$, 387,1, hallado, 387,1
Ejemplo 487	 4-(1H-indazol-5-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotin amida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) $(M+1)^+$, 367,1, hallado 367,0.

Ejemplo 488	 4-(3-carbamoilfenil)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{15}N_5O_3S$) (M + 1)$^+$, 370,1, hallado, 370,1
Ejemplo 489	 N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metil-4-(2-metil-2H-indazol-4-il)pirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{18}H_{16}N_6O_2S$) (M + 1)$^+$, 381,1, hallado, 381,1
Ejemplo 490	 4-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-(5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-metilpirridina-3-carboxamida	MS (ESI) calculada para ($C_{17}H_{14}N_6O_2S$) (M + 1)$^+$, 367,1, hallado, 367,1

Ensayo biológico

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) o de la Tabla 1 de inhibir la actividad de la ATPasa de Pol teta (1-899) se determinó mediante el ensayo que se describe a continuación.

La actividad ATPasa de Pol teta se determinó mediante la medición de la tasa de recambio de ATP en un ensayo enzimático acoplado a oxidación del NADH. Para los ensayos de inhibición se usaron series de compuestos con dilución de 10 puntos en un formato de 384 pocillos. Pol theta (1-899) (5 nM) en tampón de ensayo (20 mM de Tris HCl (pH 7,80), 80 mM de KCl, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 0,01% de BSA, 0,01% de Tween, 5% de glicerol) se transfirió a los pocillos de ensayo (20 µL), excepto los pocillos de control bajo (se añadió 20 µL de tampón de ensayo a los pocillos de control bajo). La placa se incubó a temperatura

ambiente durante 15 minutos. A todos los pocillos de prueba se añadió un volumen igual (20 µL) de 100 µM de ATP, 300 nM de dT_{50} (DNA monocatenario (ssDNA) que contenía 50 bases de timina), 300 µM de NADH, 6 mM de PEP, 10 U/mL de lactato dehidrogenasa y 20 U/mL de piruvato cinasa en tampón de ensayo. Después, la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 min. La reacción se monitoreó cada minuto durante 60 min mediante la medición de la absorbancia (□= 340 nM) en un lector de placas multimodo Tecan Spark. El control alto (DMSO con enzima) con intensidad baja de absorbancia representa la falta de inhibición de la reacción de ATPasa, mientras que el control bajo (DMSO con tampón) con intensidad alta de absorbancia representa la inhibición completa de la actividad ATPasa. Para calcular la tasa de hidrólisis de ATP se usó la pendiente de las curvas de progreso de la reacción. Las tasas se usaron para determinar el porcentaje de inhibición mediante un modelo de inhibición de cuatro parámetros para generar la IC_{50}, la pendiente de Hill y la inhibición máxima.

La IC_{50} de los compuestos de la Tabla 1 anterior se divulgan en la Tabla 4, a continuación:

IC_{50}: 10 uM ≥ (+) > 1 uM; 1 uM ≥ (++) > 500 nM;

500 nM ≥ (+++) > 200 nM; 200 nM ≥ (++++)

N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50	N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50
1	++++	40	+
2	++++	41	++++
3	+	42	+++
4	+++	43	+++
5	++++	44	++++
6	++++	45	++++
7	++++	46	++++
8	++++	47	++++
9	++++	48	++++
10	++++	49	++++
11	++++	50	+
12	++++	51	++++
13	++++	52	++++
14	++++	53	+++
15	++++	54	++
16	++++	55	+++
17	++++	56	+++
18	++++	57	++++

19	++++	58	++++
20	++++	59	++++
21	++++	60	++++
22	++++	61	++++
23	++++	62	++++
24	++++	63	++++
25	++++	64	++++
26	++++	65	++
27	++++	66	+++
28	++++	67	+
29	++++	68	+
30	++++	69	+
31	+++	70	++++
32	++++	71	+
33	++++	72	++
34	++	73	++
35	+++	74	++++
36	++++	75	++++
37	++++	76	++++
38	++++	77	++++
39	++++	78	++

La IC_{50} de los compuestos de la Tabla 2 anterior se divulgan en la Tabla 5, a continuación:

IC_{50}: 10 uM ≥ (+) > 1 uM; 1 uM ≥ (++) > 500 nM;

500 nM ≥ (+++) > 200 nM; 200 nM ≥ (++++)

N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50	N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50
79	+++	164	++++
80	++++	165	++++
81	++++	166	++++
82	++++	167	++++
83	++++	168	++++
84	++++	169	++++
85	+	170	++++
88	+	171	++++
91	+	172	++++
92	+++	173	++++
93	++++	174	++++
98	>10 uM	175	++++
99	>10 uM	176	++++
100	+++	177	+++

101	+	178	++++
102	+++	179	++++
103	++++	180	+++
104	+++	181	++++
105	+	182	++++
107	>10 uM	183	++++
109	+	184	++++
110	>10 uM	185	++++
112	+++	186	++++
114	++++	187	++++
115	++++	188	++++
116	++++	189	++++
117	++++	190	++++
118	++++	191	++++
119	++++	192	++++
120	>10 uM	193	++
121	>10 uM	194	++++
122	++++	195	++++
123	>10 uM	196	++
124	++++	197	++++
125	++++	198	++++
126	+	199	++++
127	++++	200	++++
128	++++	201	++++
129	++++	202	++++
130	++++	203	++++
131	++++	204	++++
132	++++	205	++++
133	++++	206	++++
134	++	207	++++
135	++++	208	++++
136	++++	209	++++
137	++++	210	++++
138	++++	211	++++
139	+++	212	++++
140	++++	213	++++
141	++++	214	++++
142	++++	215	++++
143	+++	216	++++
144	>10 uM	217	++++
145	++++	218	++++
146	++++	219	++++
147	++++	220	++++
148	++++	221	++++
149	++++	222	++++

150	++++	223	++++
151	++++	224	++++
152	++++	225	++++
153	++++	226	++++
154	++++	227	++++
155	++++	228	++++
156	++++	229	++++
157	++++	230	++++
158	++++	231	++++
159	++++	232	++++
160	++++	233	++++
161	++++	234	>10 uM
162	++++	235	>10 uM
163	++++		

La IC_{50} de los compuestos de la Tabla 3 anterior se divulgan en la Tabla 6, a continuación:

IC_{50}: 10 uM ≥ (+) > 1 uM; 1 uM ≥ (++) > 500 nM;

500 nM ≥ (+++) > 200 nM; 200 nM ≥ (++++)

N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50	N.° de cpd	Acoplamiento ATPasa NADH: Detección estándar: hPolQ IC50
236	++++	364	+
237	++++	365	+
238	++++	366	+
239	++++	367	+++
240	++++	368	+
241	++++	369	+
242	++++	370	+
243	++++	371	+
244	++++	372	+++
245	++++	373	ND
246	++++	374	ND
247	++++	375	ND
248	++++	376	+
249	++++	377	+
250	++++	378	+
251	++++	379	+
252	++++	380	+
253	++++	381	+
254	++++	382	+
255	++++	383	++

256	++++	384	+
257	++++	385	+
258	++++	386	++
259	++++	387	+
260	++++	388	+
261	++++	389	++
262	++++	390	+
263	++++	391	+
264	++++	392	+
265	++++	393	ND
266	++++	394	+
267	++++	395	+
268	++++	396	+
269	++++	397	++
270	+++	398	++++
271	++++	399	+
272	++++	400	+
273	+++	401	+
274	++++	402	+
275	++++	403	+
276	++++	404	+
277	++++	405	+++
278	+++	406	+
279	++++	407	+
280	++++	408	++
281	++++	409	++
282	++++	410	+
283	+++	411	+
284	++++	412	+
285	+	413	+
286	++++	414	++++
287	++++	415	+
288	++++	416	+
289	+	417	+
290	+++	418	+
291	++++	419	+
292	++++	420	+
293	++++	421	++
294	+++	422	++
295	++++	423	+++
296	++++	424	+
297	++++	425	++
298	++	426	ND
299	++++	427	+
300	++++	428	++

301	++++	429	+
302	++++	430	++
303	+	431	++
304	++++	432	+
305	++++	433	ND
306	+	434	+
307	+++	435	+++
308	+	436	+
309	++++	437	+
310	++++	438	+
311	+++	439	++
312	++	440	+
313	++++	441	ND
314	++++	442	+
315	++++	443	ND
316	++++	444	+
317	++++	445	+
318	++++	446	+
319	++++	447	++
320	++++	448	+
321	+	449	++
322	++	450	++++
323	++++	451	+
324	++++	452	+
325	+	453	+
326	+	454	+
327	+	455	+
328	ND	456	+
329	+	458	+
330	+	458	+
331	+	459	+
332	+	460	+
333	+	461	+
334	+	462	+++
335	++	463	+
336	+	464	+
337	++	465	+
338	+	466	+
339	+	467	++
340	+	468	+
341	++	469	+++
342	+	470	+
343	+	471	+
344	+	472	+
345	+	473	++++

346	+	474	+
347	+	475	++
348	ND	476	+
349	+	477	+
350	+	478	+
351	+	479	+
352	+	480	+
353	+	481	+
354	+	482	+
355	+	483	+
356	+	484	+
357	+	485	+++
358	++	486	++
359	++++	487	++
360	+	488	+
361	++	489	+
362	+	490	+
363	++		

* ND significa “sin determinar”.

En el presente documento, se describen modalidades particulares de esta invención, incluida la mejor forma para que los inventores lleven a cabo la invención. Luego de leer la descripción anterior, para quienes trabajan en la técnica, pueden ser evidentes las variaciones de las modalidades divulgadas; se espera que los expertos en la técnica puedan utilizar dichas variaciones según sea apropiado. En consecuencia, se pretende que la invención se practique de otra manera que la que se describió específicamente en el presente documento, y que la invención incluya todas las modificaciones y equivalencias del objeto listado en las reivindicaciones adjuntas al presente documento según se lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en cualquier variación posible de estos es abarcada por la invención, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o a menos que claramente se contradiga por contexto.

Todas las solicitudes de patente, patentes y publicaciones impresas citadas en el presente documento se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad, excepto definiciones, descargos de responsabilidad o desautorizaciones del objeto, y excepto en la medida en que el material incorporado sea incompatible con la divulgación expresa en el presente documento, en cuyo caso prevalece el lenguaje de esta divulgación.